N° d'enregistrement au C.N.R.S.

THESE de DOCTEUR-INGENIEUR

présentée

à l'Université Pierre et Marie CURIE

- Paris 6 -

par M adame Frédérique PIAU

pour obtenir le titre de DOCTEUR-INGENIEUR

Sujet de la thèse :

Alkylations régio et stéréosélectives via les complexes π allyliques du palladium de l'acétoxy-2 hydroxy-5 diméthyl-2,5 hexène-3 cis.
Synthèses stéréosélectives de cyclopropanes fonctionnalisés apparentés à l'acide chrysanthémique.

soutenue le 1981

devant le jury composé de :

M lle J. FICINI **Président**

M J.P. GUETTE **Examinateur**

M J. MARTEL

M. J.P. GENET

N° d'enregistrement au C.N.R.S.

THESE de DOCTEUR-INGENIEUR

présentée

à l'Université Pierre et Marie CURIE

- Paris 6 -

par M adame Frédérique PIAU

pour obtenir le titre de DOCTEUR-INGENIEUR

Sujet de la thèse :

Alkylations régio et stéréosélectives via les complexes π allyliques du palladium de l'acétoxy-2 hydroxy-5 diméthyl-2,5 hexène-3 cis. Synthèses stéréosélectives de cyclopropanes fonctionnalisés apparentés à l'acide chrysanthémique.

soutenue le

devant le jury composé de :

M lle J. FICINI **Président**

M J.P. GUETTE **Examinateur**

M J. MARTEL "

M. J.P. GENET

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Cette thèse a été réalisée au Laboratoire de Chimie Organique de Synthèse à l'Université Pierre et Marie Curie dirigé par Mademoiselle J. FICINI, Professeur à qui j'exprime toute ma reconnaissance.

Je remercie Monsieur J.P. GUETTE, Professeur et Monsieur J. MARTEL du Centre de Recherche de ROUSSEL-UCLAF, de l'honneur qu'ils me font, en acceptant de juger ce travail.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à Monsieur J.P. GENET, Maître-Assistant à l'Université Pierre et Marie Curie, pour l'aide et les conseils qu'il m'a prodigués au cours de ces recherches et à Madame S. TANIER, pour son concours toujours prompt et amical.

Je remercie également Madame V. VARENNE, pour la frappe du manuscrit.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547321_0037

TABLE DES MATIERES

Introduction---------- 1

CHAPITRE I : ALKYLATION REGIO ET STEREOSELECTIVE DE L'ACETOXY-2 HYDROXY-5 DIMETHYL-2,5 HEXENE -3 CIS VIA LES COMPLEXES Π ALLYLIQUES DU PALLADIUM(0)---------- 5

A) Introduction---------- 6

B) Réaction de l'acétoxy-5 hydroxy-2 diméthyl-2,5 hexène-3 avec différents anions maloniques en présence de tétrakis (triphénylphosphine) palladium---------- 8

1) Synthèse de l'acétoxy-5 hydroxy-2 diméthyl-2,5 hexène-3---------- 8
2) Synthèse de différentes sulfones maloniques-------- 9
3) Synthèse du tétrakis(triphénylphosphine) palladium--- 10
4) Résultats concernant l'alkylation par diverses entités maloniques de l'acétoxy-5 hydroxy-2 diméthyl-2,5 hexène-3, en présence de palladium-------- 10
5) Interprétation des résultats---------- 12
6) Détermination des structures des produits d'alkylation ---------- 14

Conclusion---------- 15

Partie expérimentale---------- 16

CHAPITRE II : SYNTHESE STEREOSELECTIVE DE CYCLOPROPANES FONCTIONNALISES APPARENTES A L'ACIDE CHRYSANTHEMIQUE---------- 30

A) Introduction---------- 31

B) Synthèse des acétates maloniques 9---------- 33

C) Détermination de la structure des acétates maloniques 9 34

D) Cyclopropanation des acétates maloniques 9---------- 35

1) Cyclopropanation non catalysée---------- 35
2) Cyclopropanation via les complexes Π allyliques du palladium---------- 38

E) Détermination de la stéréochimie des cyclopropanes fonctionnalisés 29 et 30---------- 43

1) Détermination de la stéréochimie des isomères Z et E du diméthyl-2,2 (méthyl-2' propène-1' yl)-3 cyano-1 cyclopropane carboxylate d'éthyle (29c, 30c)---------- 44

2) Détermination de la stéréochimie des isomères Z et E du phénylsulfonyl-1 diméthyl-2,2 (méthyl-2' propène-1' yl)-3 cyclopropane carboxylate de méthyle (29e, 30e)---------- 45

a) par lactonisation---------- 45

b) par hydrolyse---------- 46

3) Détermination, par voie chimique, de la stéréochimie du phénylsulfonyl-1 diméthyl-2,2 (méthyl-2' propène-1' yl)-3 cyclopropane carbonitrile (30d)--48

Partie expérimentale---------- 51

CHAPITRE III : SYNTHESE DE DERIVES CIS ET TRANS CHRYSANTHEMIQUES. ----------71

A) Introduction---------- 72

B) Syntheses de l'acide trans chrysanthémique---------- 72

1) Synthèse de l'acide trans chrysanthémique à partir du phénylsulfonyl-1 diméthyl-2,2 (méthyl-2' propène-1' yl)-3 cyclopropane carboxylate de méthyle (29e, 30e)---------- 74

2) Synthèse de l'acide trans chrysanthémique à partir de l'hydroxy-6 triméthyl-3,3,6 heptène-4 oate de méthyle (38).----------75

a) Synthèse de l'hydroxy-ester 38-------- 75
b) Synthèse du benzoate 39---------- 76
c) Cyclisation du benzoate 39---------- 77
d) Conclusion---------- 77

C) Synthèse stéréosélective du nitrile cis chrysanthémique (43)---------- 79

D) Problème posé par la stéréochimie de la désulfonylation des phénylsulfonyl cyclopropanes 29e,30e,30d --------- 81

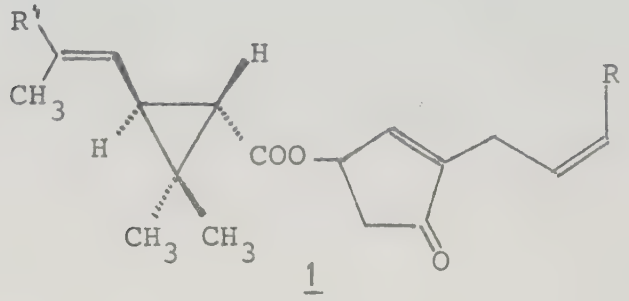
Conclusion---------- 83

Partie Expérimentale---------- 84

Bibliographie ---------- 93

I N T R O D U C T I O N

Les propriétés insecticides des pyréthrines naturelles sont connues et utilisées depuis le siècle dernier ; ces pyréthrines 1 sont constituées de 6 esters formés par réaction des acides chrysanthémique ou pyréthrique avec des hydroxy-3 cyclopenténones, les réthrolones.



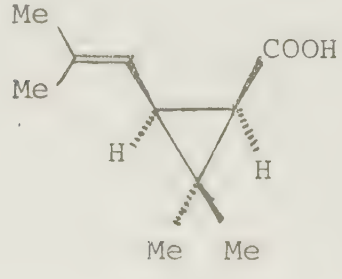
1

R' = CH_3 ester de l'acide chrysanthémique

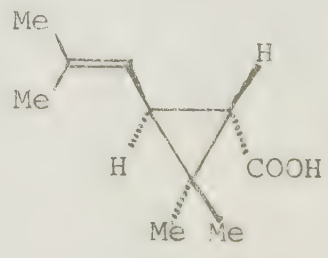
R' = $OCCH_3$ (O) ester de l'acide pyréthrique

R = $-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-CH_2-CH_3$

C'est à partir de 1949, qu'apparaissent des produits entièrement synthétiques, mais chimiquement et biologiquement apparentés aux pyréthrines naturelles, les pyrétrinoïdes[1]. Leur importance industrielle explique les nombreuses recherches de synthèse de cyclopropanes fonctionnalisées, précurseurs d'acide chrysanthémique trans (2) ou cis (3), effectuées jusqu'à nos jours.



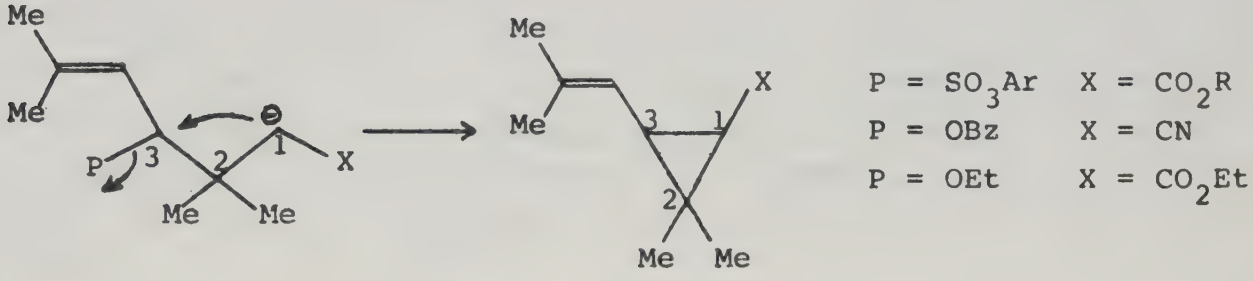
3 cis



2 trans

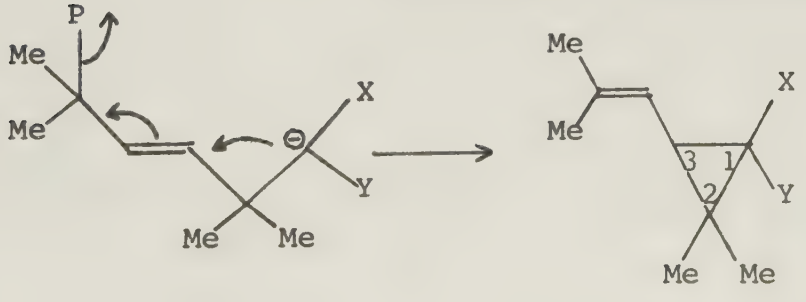
L'accès stéréosélectif à la configuration cis, moins stable et absente dans les pyréthrines naturelles, a été jusqu'ici plus rarement décrit,[2k] bien qu'elle confère aux pyréthrines synthétiques une activité plus importante que la configuration trans.

Une des nombreuses et ingénieuses voies d'accès à l'acide chrysanthémique[2a à 2k] utilise la formation de la liaison C_1-C_3 selon un processus S_{N_2}[3,4,5] intramoléculaire à partir de substrats de type 4.



4

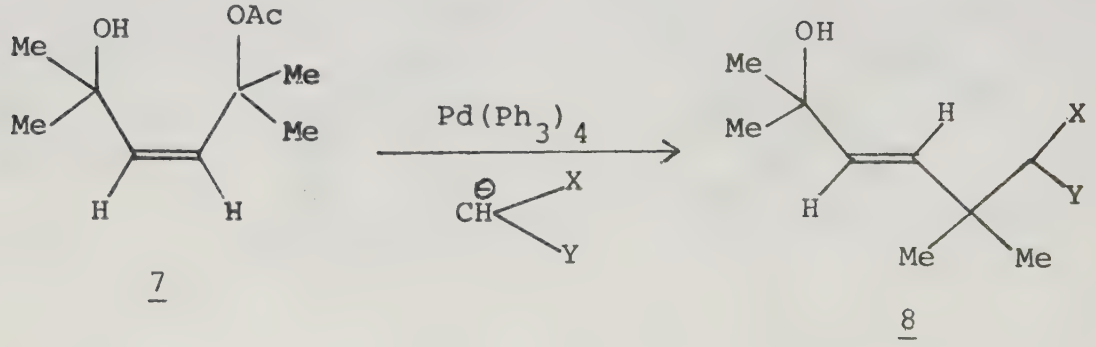
Nous décrivons ici une nouvelle synthèse de cyclopropanes fonctionnalisés 6 par formation de la liaison C_1-C_3 à partir des dérivés allyliques de type 5, selon un processus non plus S_N mais S'_N (5 ⟶ 6)



5 6

Notre travail comporte 3 parties :

- Dans le premier chapitre, nous décrivons l'alkylation par des anions maloniques de l'acétoxy-2 hydroxy-5 diméthyl-2,5 héxène-3 cis (7), catalysée par le tétrakis(triphénylphosphine)palladium ; cette alkylation qui conduit régio et stéréosélectivement aux alcools maloniques 8 ajoute deux atomes de carbone d'une entité acétique aux 8 carbones déjà présents dans le mono-acétate 7 et complète ainsi le squelette à 10 carbones de l'acide chrysanthémique.



7 8

- Dans le deuxième chapitre, nous décrivons la cyclopropanation des acétates maloniques 9, dérivés des alcools 8 et étudions les facteurs influençant la stéréochimie de cette cyclisation, dans le but d'accéder à des cyclopropanes fonctionnalisés 6 précurseurs de dérivés chrysanthémiques cis ou trans.

9 6

- Le troisième chapitre décrit 2 voies d'accès à l'acide trans chrysanthémique et une synthèse stéréosélective du nitrile chrysanthémique cis.

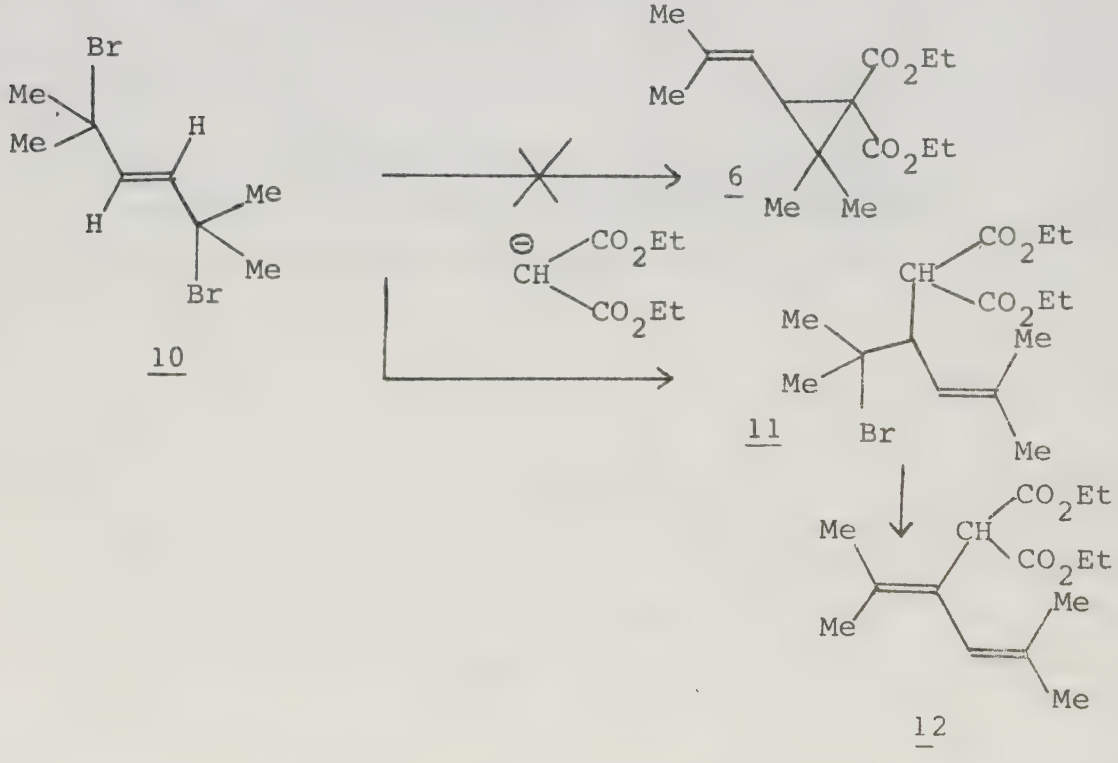
C H A P I T R E I

Alkylation régio et stéréosélective de l'acétoxy-2 hydroxy-5 diméthyl-2,5 hexène-3 cis via les complexes π allyliques du palladium

A) INTRODUCTION :

Korte[6] avait envisagé d'accéder à des cyclopropanes fonctionnalisés de type 6 par condensation du trans dibromo-1,4 butène-2 (10) et d'un anion malonique, suivie, in situ, d'une cyclisation intramoléculaire.

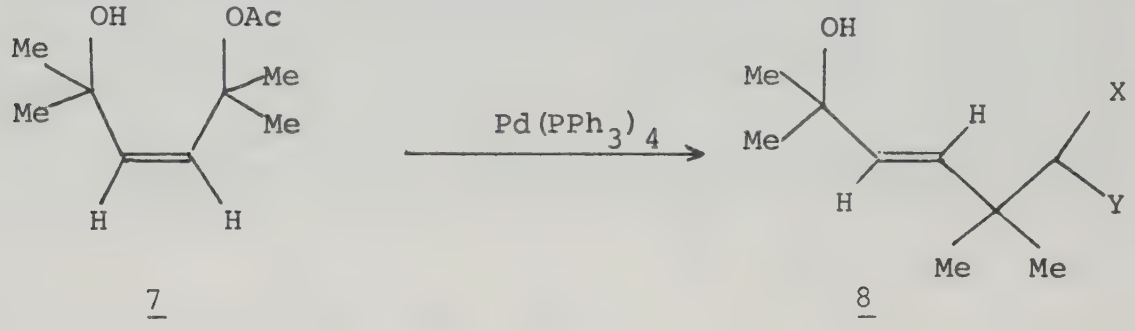
En fait, cette réaction ne conduit pas à un cyclopropane mais à un produit diénique 12 dont la formation peut être rationnalisée en admettant une alkylation S_N' de l'oléfine 10 en dérivé 11, suivie d'une élimination de HBr.



Si, pour défavoriser l'élimination, on part d'une oléfine possédant de moins bons groupes partants, tel l'acétate, l'alkylation n'est plus observée[7].

Mais, en activant catalytiquement le cis acétoxy-2 hydroxy-5 diméthyl-2,5 hexène-3 (7) par les complexes π allyliques du palladium(0), nous sommes parvenus à substituer le groupement acétate par différentes entités maloniques.

Nous avons ainsi obtenu une nouvelle famille de composés 8, à configuration E, susceptibles de conduire aux cyclopropanes fonctionnalisés 6.



7 8

Ce travail s'inscrit dans le cadre de l'utilisation des complexes π allyliques des métaux de transition, tels le nickel ou le palladium, qui, employés catalytiquement ou stoechiométriquement, activent la position allylique et permettent leur alkylation par des nucléophiles, souvent régio et stéréosélectivement[8a à 8l].

P = OH, Cl, OAc, OR

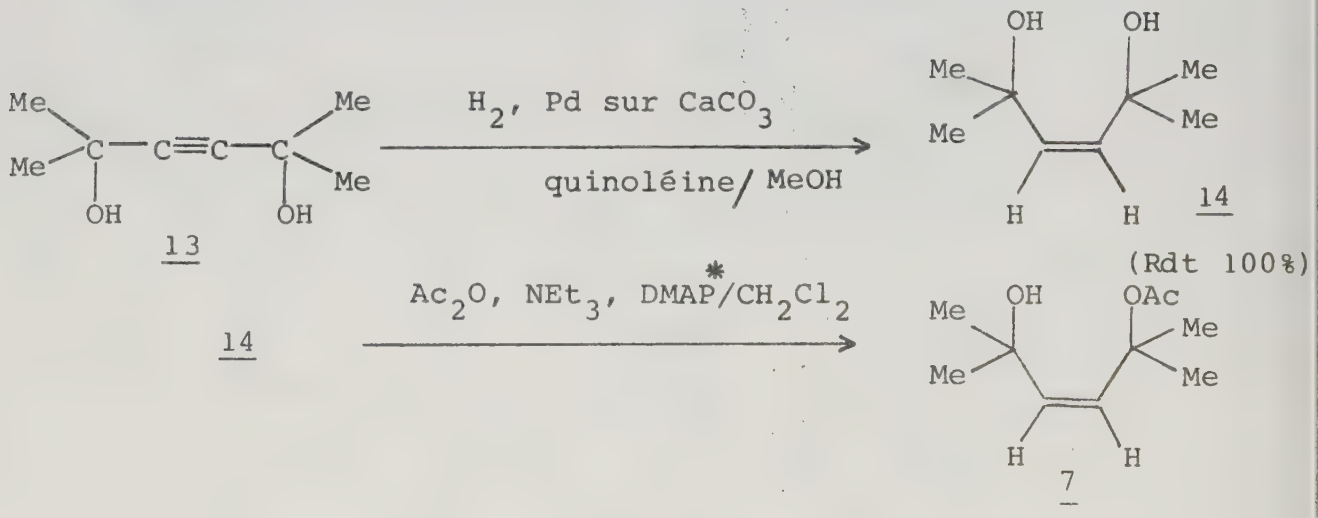
M = Ni, Pd

Nu ⊖ nucléophile

B) REACTION DE L'ACETOXY-5 HYDROXY-2 DIMETHYL-2,5 HEXENE-3 AVEC DIFFERENTES ENTITES MALONIQUES, EN PRESENCE DE TETRAKIS (TRIPHENYLPHOSPHINE) PALLADIUM.

1) Synthèse de l'acétoxy-5 hydroxy-2 diméthyl-2,5 hexène-3 (7).

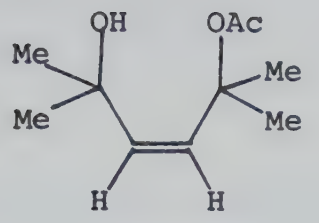
L'hydroxy acétate 7 est préparé par acylation[9] du cis dihydroxy-2,5 diméthyl-2,5 hexène-3 (13)[10], provenant lui-même de la semi-hydrogénation[11] du dihydroxy-2,5 diméthyl-2,5 hexyne-3 (14) commercial.



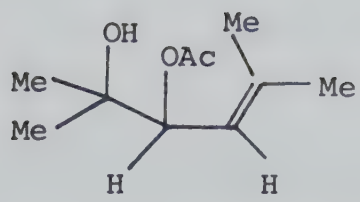
Dans la réaction d'acylation, une addition très lente de l'anhydride acétique sur le diol 14 minimise la quantité de diacétate qui se forme à côté de l'hydroxy-acétate 7. Ces deux composés se séparent aisément par distillation.

La structure de type 7 de cet hydroxy-acétate est établie par résonance magnétique nucléaire du carbone 13 ; le spectre non irradié, en montrant la nature quaternaire du carbone relié à l'ester, permet, en effet, de rejeter l'hypothèse d'un réarrangement allylique de la structure 7 en structure transposée 15

* D.M.A.P. : (N,N diméthylamino)-4 pyridine.



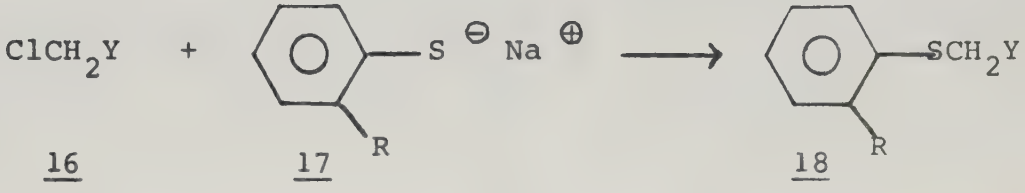
7



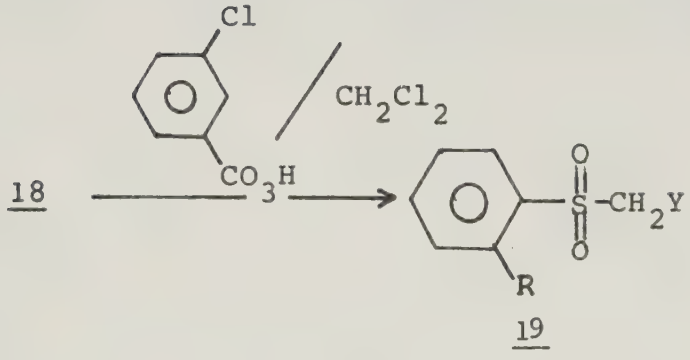
15

2) Synthèse de différentes sulfones maloniques :

Les sulfones maloniques 19d, 19e, 19f sont obtenues en deux étapes, par réaction[12] du chloro-acétate 16 et du thiophénate de sodium 17, conduisant au sulfure 18, suivie de l'oxydation en sulfone 19 par l'acide métachloro-perbenzoïque.



16 17 18



19

19d R = H Y = CN
19e R = H Y=CO_2Me
19f R = iPr Y=CO_2Me

Le propanedioate de méthyle 19a, le propane dinitrile 19b et le cyanacétate d'éthyle 19c, également utilisés comme agents d'alkylation, sont des produits commerciaux.

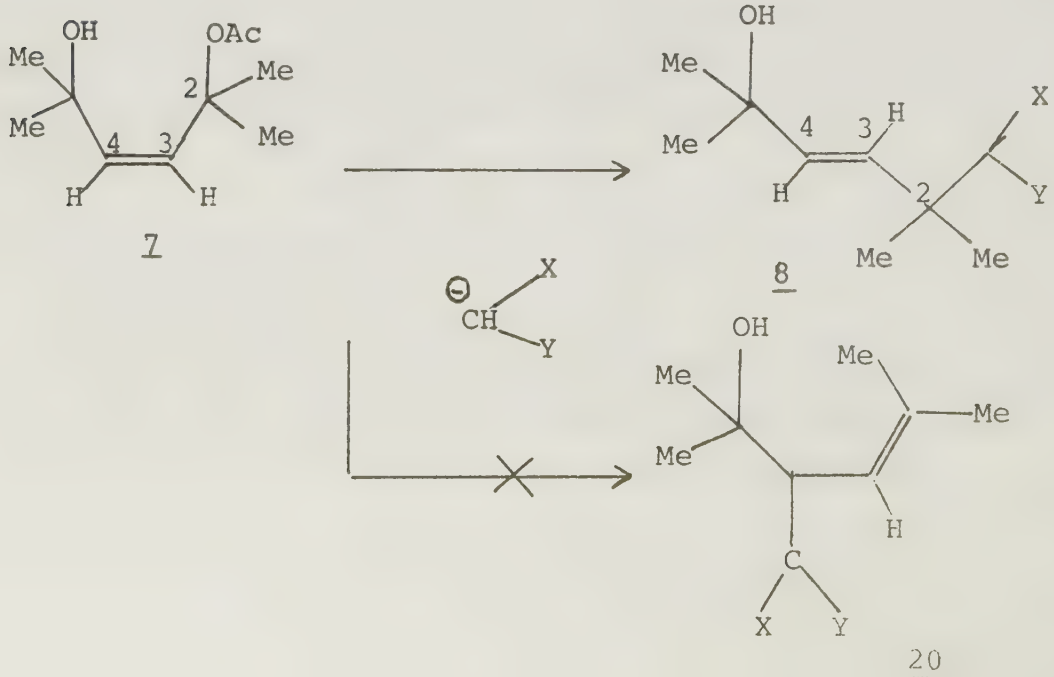
3) Synthèse tétrakis (triphénylphosphine) palladium.

On l'obtient[13] en réduisant le chlorure de palladium par l'hydrate d'hydrazine, en présence de triphényl phosphine.

$$2PdCl_2 + 8P(C_6H_5)_3 + 5NH_2NH_2,H_2O \longrightarrow 2Pd\left[P(C_6H_5)_3\right]_4 + 4NH_2NH_2,HCl + N_2 + 5H_2O$$

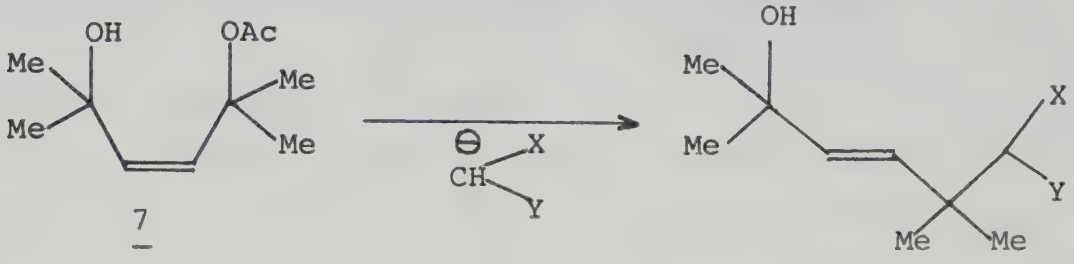
4) Résultats concernant l'alkylation par diverses entités maloniques de l'acétoxy-5 hydroxy-2 diméthyl-2,5 hexène-3 en présence de palladium.

L'alkylation de l'oléfine 7 se révèle, dans tous les cas étudiés, régiosélective, puisqu'elle a lieu uniquement sur le carbone C_2, portant initialement l'acétate, et non sur le carbone oléfinique C_4, réaction qui conduirait aux dérivés de type 20.



Elle est, d'autre part, hautement stéréosélective puisqu'à partir de l'oléfine 7 de configuration Z, seule l'oléfine 8, de configuration E est obtenue.

Le tableau I résume, pour chacun des couples X,Y étudiés, les conditions opératoires et les rendements très bons dans la majorité des cas, de ces alkylations.



8 (a-f)

8a	X = CO_2Me	Y = CO_2Me
8b	X = CN	Y = CN
8c	X = CN	Y = CO_2Et
8d	X = SO_2-Ph	Y = CO_2Me
8e	X = SO_2-Ph	Y = CN
8f	X = SO_2-Ph(iPr)	Y = CO_2Me

Tableau I

Entité malonique	X	Y	Solvant	Température	Rdt(%)	Produit obtenu
19a	CO_2Me	CO_2Me	T.H.F.	↰	80	8a
19b	CN	CN	T.H.F.		85	8b
19c	CN	CO_2Et	T.H.F.	65°C	94	8c
19d	SO_2-Ph	CN	D.M.E.*		90	8d
19e	SO_2-Ph	CO_2Me	D.M.E.		70	8e
19f	SO_2-Ph(iPr)	CO_2Me	D.M.E.	↲	50*	8f

* rendement non optimisé.

* D.M.E. = diméthoxyéthane.

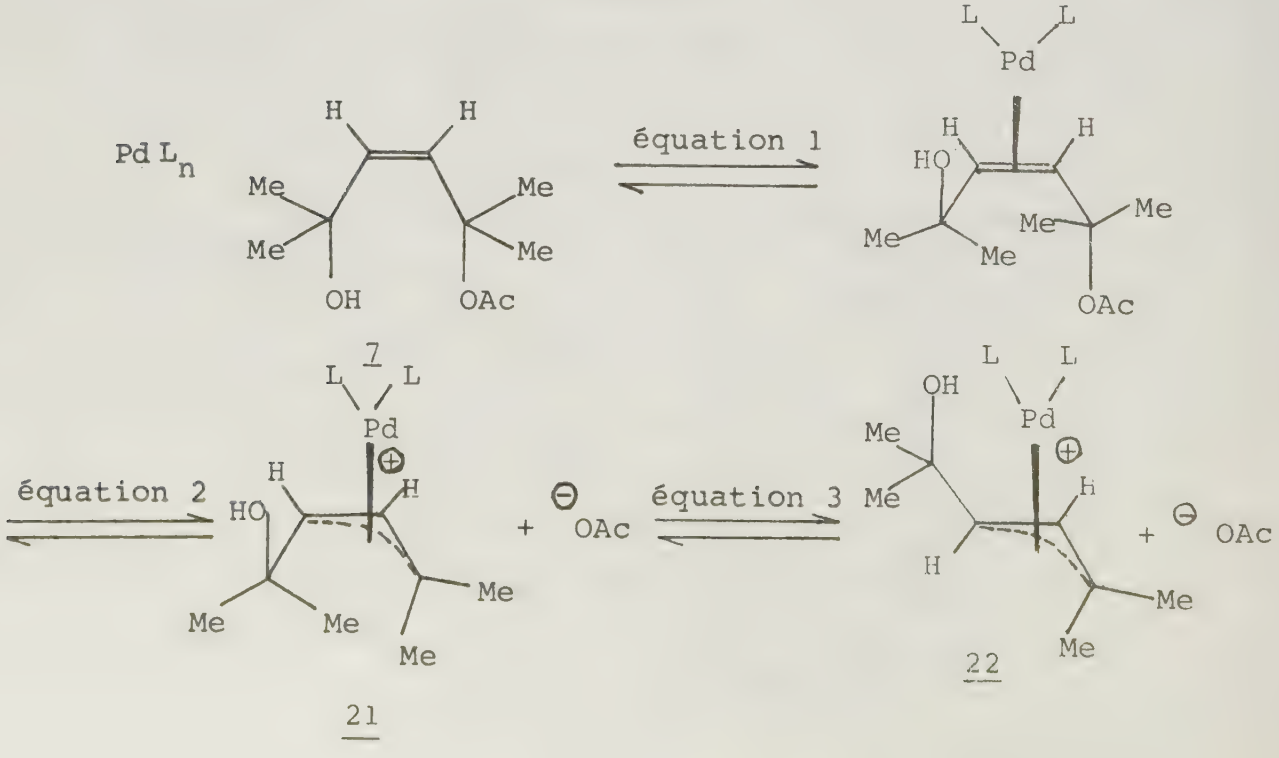
5) Interprétation des résultats :

L'intermédiaire clef de ce processus, à partir duquel se déterminent la régio et la stéréosélectivité de l'alkylation, est le complexe π allylique 22. Il se forme[8a] après complexation monocoordinée du palladium sur la double liaison de l'oléfine 7 (schéma I, équation 1) et expulsion du groupement acétate sur la face opposée au métal (schéma I, équation 2).

Le complexe π allylique 21, alors formé, peut évoluer, grâce à l'affaiblissement de la double liaison coordinée, vers sa configuration 22 thermodynamiquement la plus stable, c'est à dire celle où les 2 substituants en position "syn" créent l'encombrement minimal[8a] (schéma I, équation 3).

Cette entité 22 préfigure la configuration E du futur produit d'alkylation 8 et explique la haute stéréosélectivité de la réaction.

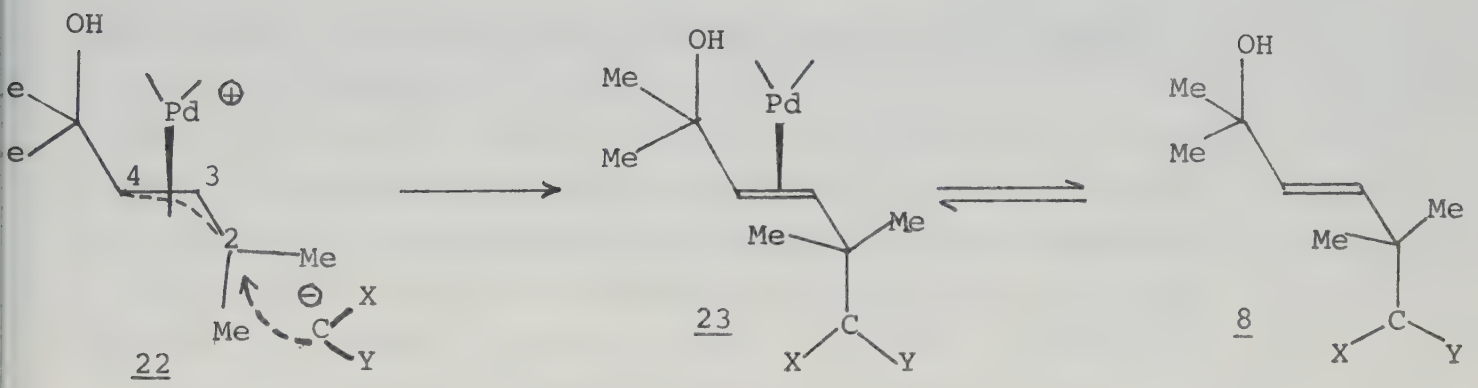
Schéma I



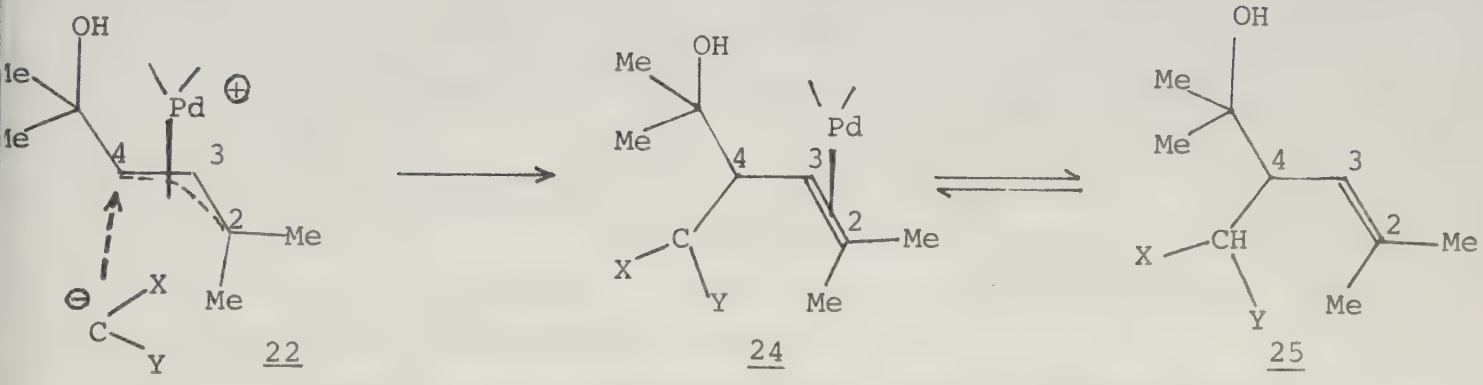
L'anion malonique, arrivant sur la face opposée au métal[8a] peut attaquer le complexe 22 sur l'une ou l'autre de ses extrémités, C_2 ou C_4 (schéma II, voir a ou b).

Schéma II

- voie a - Attaque sur l'extrémité C_2



- voie b - Attaque sur l'extrémité C_4

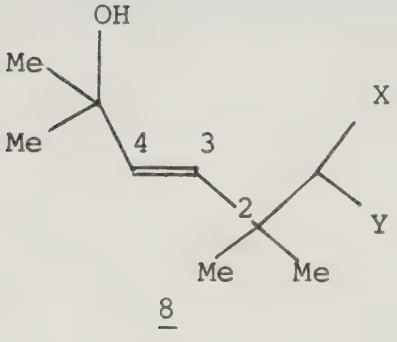


Généralement, les anions stabilisés se fixent préférentiellement sur l'extrémité la moins substituée du complexe[8a] (schéma II, voie b).

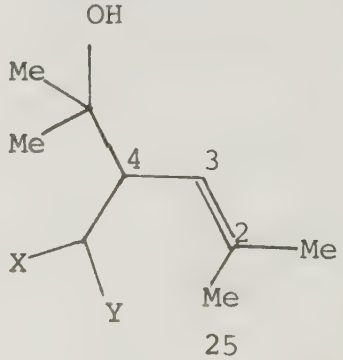
On peut rationnaliser l'obtention du produit 8 (schéma II, voie a), en considérant que l'encombrement stérique des ligands (triphénylphosphines) favorise la formation d'un complexe π palladium oléfine disubstitué 23[8b] au dépend du complexe trisubstitué 24. Il est également possible que l'attaque sur le carbone C_4, centre secondaire de type néopentylique, soit stériquement plus encombrée que l'attaque sur le centre tertiaire C_2.

6) Détermination des structures des produits d'alkylation 8

L'hypothèse d'une alkylation sur le carbone C_4 de l'oléfine 7, qui conduirait à des alcools maloniques de type 25 peut être rejetée, sans ambiguité, par la résonance magnétique nucléaire du proton : l'absence, dans tous les cas étudiés, de signaux de protons méthyliques déblindés au delà de 1,4 ppm, montre l'absence de méthyles vinyliques, propres à la structure 25 (Fig. 1).

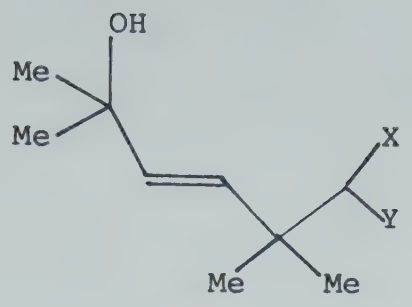


8

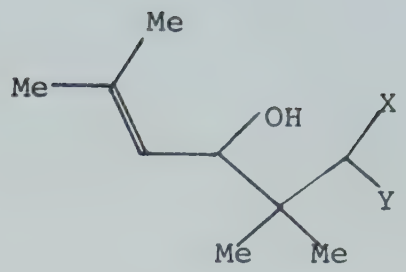


25

L'absence de méthyles vinyliques permet également de rejeter l'hypothèse d'une transposition allylique, qui transformerait, dans le milieu réactionnel, les alcools maloniques 8 en alcools maloniques 26, sous l'effet catalytique du palladium[14].



8



26

A l'exception du cyanoester 8c, la résonance magnétique nucléaire du proton est en accord avec la géométrie E des produits d'alkylation. Les protons oléfiniques de ces composés forment, entre 5 et 6 ppm, un système AB dont la constante de couplage est égale à 16 Hz (fig. 1).

La configuration E du cyanoester 8c ne peut, quant à elle, être déduite spectralement, du système de type A_2 formé par ses protons éthyléniques ; cependant ce spectre est identique à celui décrit par Barreau et Julia[15] pour caractériser la même structure 8c. Nous confirmerons d'autre part, ultérieurement, la configuration trans de cet alcool, en établissant celle de son acétate 9c.

C) CONCLUSION :

L'alkylation de l'acétoxy-2 hydroxy-5 diméthyl-2,5 hexène-3, composé facilement accessible, conduit par l'intermédiaire des complexes π allyliques du palladium à une famille étendue d'alcools allyliques disubstitués, qui possèdent exclusivement la géométrie E.

Cette géométrie E est la plus favorable pour cycliser, selon un processus S_N', les dérivés de ces alcools allyliques sélectivement en cyclopropanes, sans risque par exemple de formation de cyclopentènes.

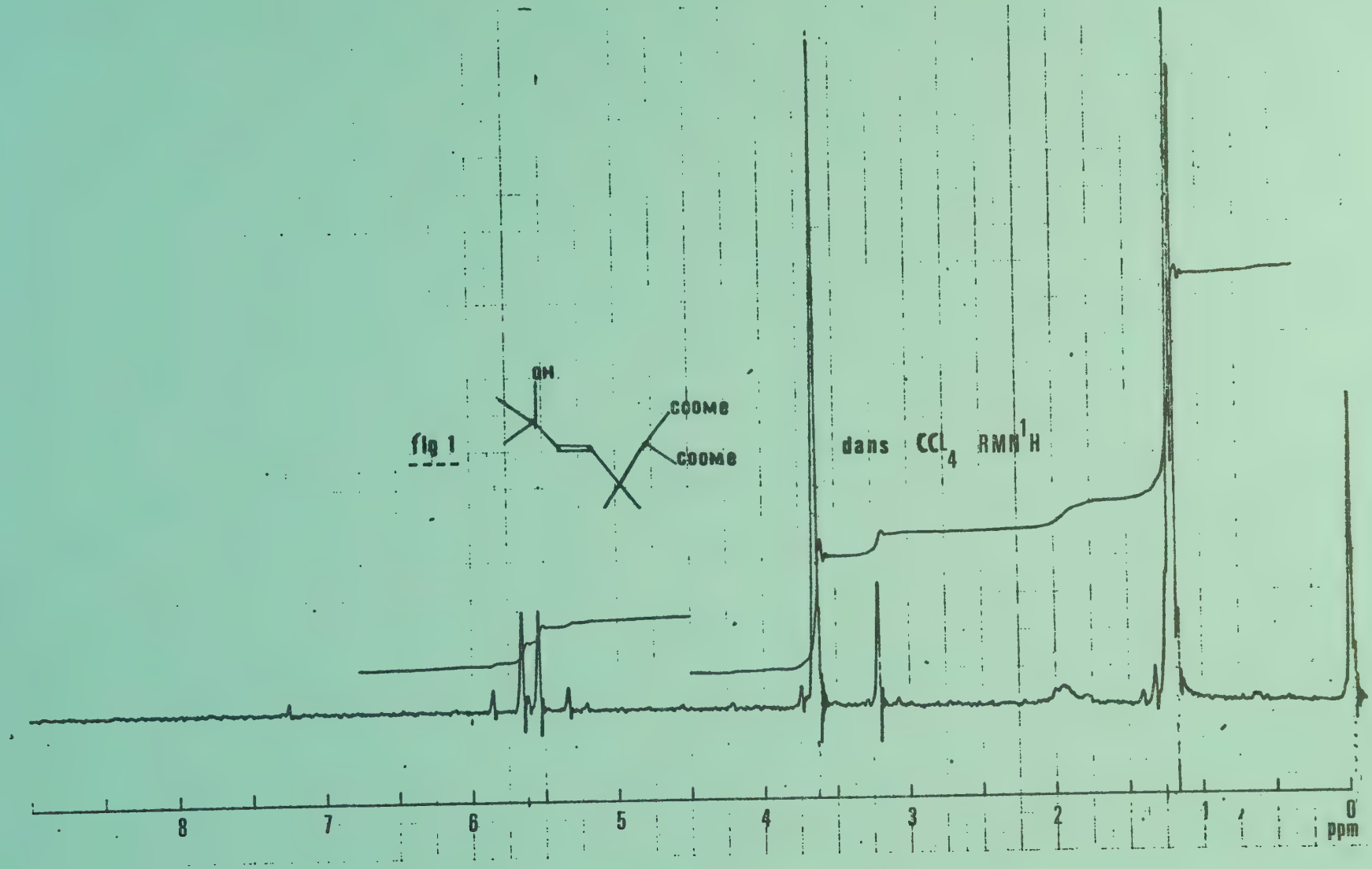


fig 1
OH
COOMe
COOMe
dans CCl_4 RMN ^1H
8
7
6
5
4
3
2
1
0
ppm

C H A P I T R E I

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

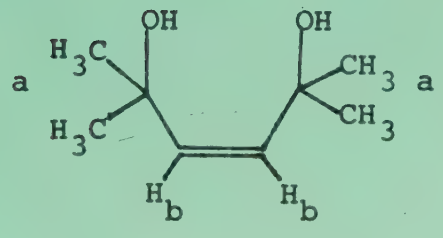
- Les solvants anhydres ont été distillés sur sodium et benzophénone.
- Les chromatographies analytiques (C.C.M.) et les chromatographies préparatives ont été réalisées sur plaques de silice 60F 254 ; les chromatographies sur colonne ont été réalisées sur silice.
- Les analyses élémentaires ont été effectuées au laboratoire de Micro-analyse de l'Université Pierre et Marie Curie. J'en remercie sincèrement Monsieur E. DORME et ses collaborateurs.
- Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil AEI MS 30, au Centre de Spectroscopie de l'Université Pierre et Marie Curie.
- Les spectres d'absorption infra-rouge ont été enregistrés sur un spectrographe Perkin-Elmer, modèle 297 (référence polystyrène).
- Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ont été enregistrés sur Varian T 60 (60 MHz) ou Bruker WP 80 (80 MHz). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane pris comme référence interne. Je remercie Monsieur J.F. BRAULT pour l'enregistrement des spectres de résonance magnétique nucléaire du carbone 13 effectués sur un appareil Bruker WP 80 au Centre de spectroscopie de l'Université Pierre et Marie Curie. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane pris comme référence interne.

Préparation du cis dihydroxy-2,5 diméthyl-2,5 hexène-9 (14)

On dissout 20 g (0,14 mole) de dihydroxy-2,5 diméthyl-2,5 hexyne-3 dans 160 ml de méthanol, ajoute 1,5 g de palladium sur carbonate de calcium à 5 %, 0,5 g de quinoléine et agite le mélange sous atmosphère d'hydrogène, à température ambiante.

A la fin de l'absorption d'hydrogène, on filtre le catalyseur et évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 20 g de solide 14, utilisé non purifié pour le stade suivant (Rdt : 100 %).

Caractéristiques physiques :



14

- IR (film) : 3500, 2960, 2990, 2910, 2850 cm^{-1}
- RMN ^1H (CCl_4) :

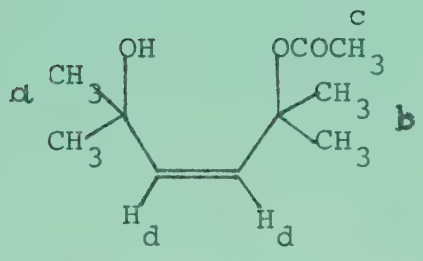
H_a	1,33	(s)	12H
H_b	5,20	(s)	2H

Préparation du cis hydroxy-5 diméthyl-2,5 acetyloxy-2 hexène-3 7

Dans un mélange agité de 12 g (84 mmoles) de cis hydroxy-2,5 diméthyl-2,5 hexène-3, de 9,4 g (92,5 mmoles) de triéthylamine et de 1 g (9 mmoles) de (N,N diméthylamino)-4 pyridine, on ajoute, en 3 h, à 70°C, 9,4 g (92,5 mmoles) d'anhydride acétique dans 20 cm^3 de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est laissé à température ambiante pendant 15 h. On ajoute ensuite du dichlorométhane (20 cm^3), lave avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 2 % jusqu'à pH acide

puis à l'eau, jusqu'à pH neutre (fractions de 5 ml), sèche sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous pression réduite. Le mono et le diacétate formés sont séparés par distillation, 20 g de monoacétate pur sont ainsi obtenus. $E_{0,1}$: 55°C (Rdt : 70 %).

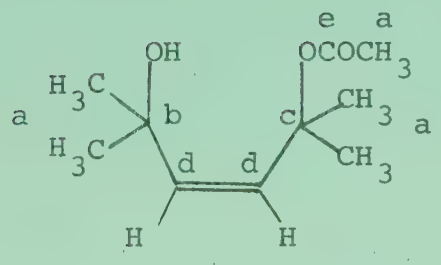
Caractéristiques physiques :



7

- IR (film) : 3500, 1720 cm^{-1}
- RMN ^1H (CCl_4) :

H_a	1,27	(s)	6H
H_b	1,65	(s)	6H
H_c	2,00	(s)	3H
H_d	5,25	(s)	2H



7

- RMN ^{13}C ($CDCl_3$) :

C_a	22,43 / 28,35 / 31,26
C_b	71,04
C_c	81,61
C_d	132,08 / 137,68
C_e	168,95

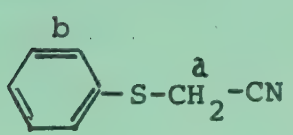
Préparation du phénylsulfonyl acétonitrile (19d), du phénylsulfonyl acétate de méthyle (19e) et de l'o.isopropylphénylsulfonyl acétate de méthyle (19f).

A) Synthèse du phénylthioacétonitrile (18d) et phénylthioacétate de méthyle (18f)

1) Synthèse du phénylthioacétonitrile(18d)

On introduit 1 g (45 mmoles) de sodium dans 15 ml de méthanol à température ambiante. A cette solution de méthylate refroidie à 0°C, on ajoute 6 g (55 mmoles) de thiophénol. Sur le thiophénate ainsi formé et maintenu à 0°C, est additionné goutte à goutte, 3,80 g (50 mmoles) de chloracétonitrile. Après 1 h d'agitation à 0°C et 1 h à température ambiante, le précipité de chlorure de sodium est éliminé par filtration et lavé à l'éther (3 X 5 ml). On évapore le solvant du filtrat sous pression réduite, ajoute de l'éther (15 ml), lave à l'eau jusqu'à pH neutre (fractions de 3 ml), sèche sur sulfate de magnésium et évapore le solvant ; après distillation du résidu au four à boule , on recueille 4,5 g de produit 18d ; E_{14} : 140°C ; Rdt : 75 %.

Caractéristiques physiques :



18d

- IR (film) : 2240, 1570 cm^{-1}
- RMN ^1H (CCl_4) :

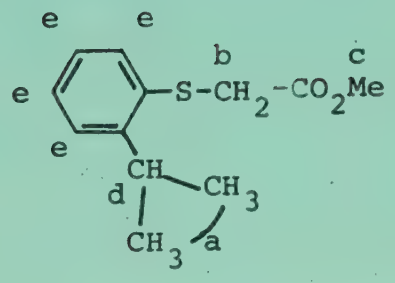
H_a	3,42	(s)	2H
H_b	7,30	massif	5H

2) Synthèse de l'o.isopropylphénylthioacétate de méthyle (18f).

A partir de . 0,66 g de sodium
. 3,18 g de thiophénol
. 4,5 g de bromoacétate

de méthyle, et selon un mode opératoire identique à celui de la synthèse du phénylthioacétonitrile (18d), on obtient, après distillation, 4,5 g de produit (18f) ; $E_{0,2}$: 85-90°C. Rdt : 88 %.

Caractéristiques physiques :



18f

- IR (film) : 1730 cm^{-1}
- RMN ^1H ($CDCl_3$) :

H_a	1,20	(d)	6H	J = 7 Hz
H_b	3,41	(s)	2H	
H_c	3,56	(s)	3H	
H_d	vers 3,5	massif masqué	1H	
H_e	7,1	massif	4H	

B) Synthèse des phénylsulfones 19d, 19e, 19f.

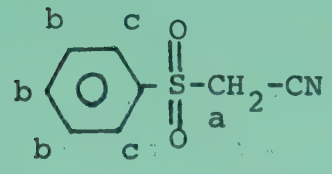
Mode opératoire général :

10 mmoles de sulfure 18d, 18e ou 18f dans 5 ml de dichlorométhane sont additionnées lentement sur un mélange, à 0°C, de 24,5 mmoles d'acide métachloroperbenzoïque à 85 % et 15 ml de dichlorométhane. A la fin de l'addition, on lave le milieu réactionnel par une solution N de sulfite de sodium (2 X 5 ml) puis par une solution saturée de carbonate de sodium (2 X 3 ml) jusqu'à pH basique, puis à l'eau jusqu'à pH neutre, sèche sur sulfate de magnésium, évapore le solvant sous pression réduite et s'il y a lieu, purifie le résidu.

. Phénylsulfonylacétonitrile (19d)
à partir de : 4,5 g de phénylthioacétonitrile (18d)
12,6 g d'acide métachloroperbenzoïque à 85 %.

On obtient 4 g de solide blanc 19d ; P_F = 113°C ; Rdt : 75 % ; point de fusion identique à celui du phénylsulfonyl acétonitrile décrit par R. DIJKSTRA et H.J. BACKER[12].

Caractéristiques physiques :



19d

- RMN ^1H ($CDCl_3$)

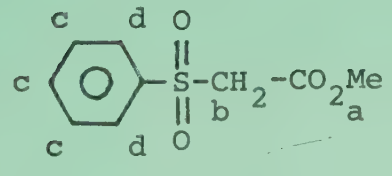
H_a	4,03	(s)	2H
H_b	7,7	massif	3H
H_c	8	massif	2H

. Phénylsulfonylacétate de méthyle (19e)

à partir de 3,6 g de phénylthioacétate de méthyle (18e)
8,5 g d'acide métachloroperbenzoïque.

On obtient après distillation au four à boule , 2,7 g de produit 19e ; $E_{0,01}$: 100°C ; Rdt : 65 %.

Caractéristiques physiques :



19e

- IR (film) : 1720 cm^{-1}
- RMN ^1H (CCl_4) :

H_a	3,63	(s)	3H
H_b	3,93	(s)	2H
H_c	7,50	massif	3H
H_d	7,75	massif	2H

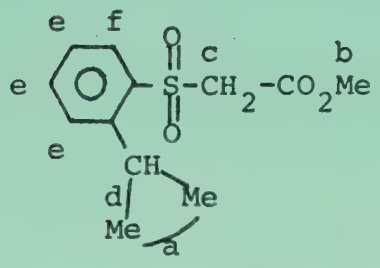
. O.isopropylphénylsulfonyl acétate de méthyle (13f).

A partir de 5,9 g de O.isopropylphénylthioacétate de méthyle (19f).

- 15 g d'acide métachloroperbenzoïque

on obtient, après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/hexane, 2/1), 5 g d'huile 13f ; Rdt : 73 % ; $E_{0,01}$: 130°C.

Caractéristiques physiques :



19f

- RMN ^1H (CCl_4) :

H_a	1,30	(d)	6H	J = 7 Hz
H_b	3,59	(s)	3H	
H_c	4,10	(s)	2H	
H_d	vers 3,8	massif masqué	1H	
H_e	7,4	massif	3H	
H_f	7,9	d large	2H	

Préparation du tétrakis(triphénylphosphine) palladium[13].

On chauffe au bain d'huile (vers 140°C) sous azote et jusqu'à leur dissolution complète, 2 g (11,2 mmoles) de chlorure de palladium et 14,4 g (56 mmoles) de triphénylphosphine dans 136 ml de diméthylsulfoxyde. On enlève alors le bain d'huile, laisse agiter cette solution jaune pendant 15 mn, puis ajoute rapidement à la seringue 2 ml (45 mmoles) d'hydrate d'hydrazine. La solution devenue rouge-orangé est ensuite immédiatement refroidie avec un bain d'eau ; un solide jaune cristallise. Une fois à température ambiante, le mélange est filtré sous azote, le solide lavé successivement avec environ 5 fractions de 5 ml d'éthanol et 5 fractions de 5 ml d'éther, puis séché sous vide. On recueille ainsi 11 g de solide (Rdt : 90 %).

Méthode générale de préparation des alcools maloniques 8

1 mmole de monoacétate 7, dans 1 ml de solvant* anhydre et 0,05 à 0,1 mmole de tétrakis(triphénylphosphine)palladium sont ajoutés, sous azote, à une solution du dérivé sodé de l'entité malonique (préparée en ajoutant 1,27 mmole d'entité malonique en solution dans 1 ml de solvant sur 1,21 mmole d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile en suspension dans 300 µl de solvant). Après 15 h d'agitation, sous azote, à 70°C, on ajoute du solvant d'extraction** (10 ml), lave avec une solution d'acide chlorhydrique à 2 % jusqu'à pH acide, puis à l'eau, jusqu'à pH neutre (fractions de 2 ml) sèche sur $MgSO_4$, évapore le solvant sous pression réduite et purifie le résidu par distillation au four à boule ou par chromatographie sur silice.

- Trans (hydroxy-4 triméthyl-1,1,4 pentène-2 yl) propanedioate de méthyle (8a).

à partir de - 1,75 g de monoacétate 7
- 1,45 ml de malonate de méthyle.
- 0,56 g de $Pd(PPh_3)_4$
- 0,55 g d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile.

et après distillation au four à boule, on obtient 1,9 g de produit 8a ; $E_{0,1}$: 140°C. Rdt : 80 %.

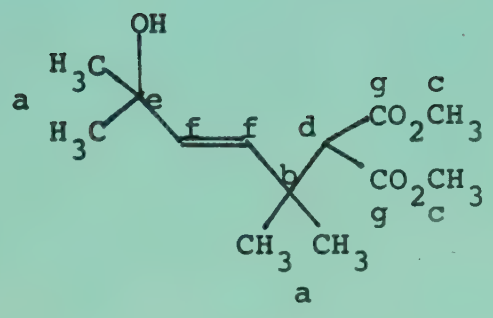
Caractéristiques physiques :

- Analyse centésimale : $C_{13}H_{22}O_5$; P.M : 258,31

Calc. %	C	60,45	H	8,20
		59,98		8,01

* Le solvant de réaction est le tétrahydrofuranne pour les alcools 8a, 8b, 8c et le diméthoxyéthane pour les alcools 8d, 8e, 8g.

** Les alcools 8a, 8b, 8c sont extraits à l'éther et les alcools 8d, 8e, 8g au dichlorométhane.



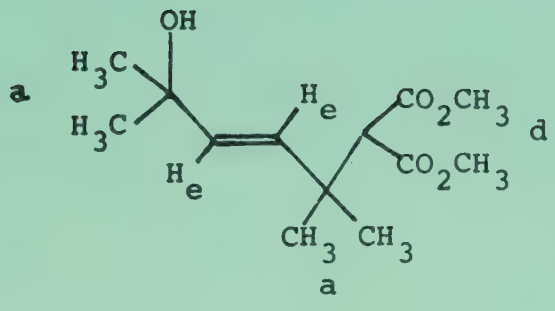
8a

- RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : spectre irradié

C_a	25,67 / 29,95
C_b	37,96
C_c	51,98
C_d	61,17
C_e	70,64
C_f	133,54 / 136,36
C_g	168,40

- RMN ^{1}H (CCl_4) :

H_a	1,20	(s)	6H	
	1,22	(s)	6H	
H_c	3,22	(s)	1H	
H_d	3,65	(s)	6H	
H_e	5,51	(d)	1H	J = 16 Hz
	5,68	(d)	1H	J = 16 Hz
OH	2	s large		



8a

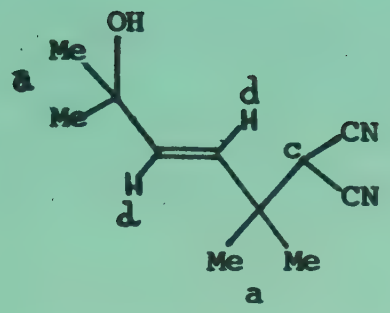
- IR (film) : 3420, 2960, 1730 cm^{-1}

- Trans(hydroxy-4 triméthyl-1,1,4 pentène-2 yl)propane dinitrile (8b)

à partir de - 2g de monoacétate 7
- 810 mg de cyanacétonitrile
- 580 mg d'hydrure de sodium à 50 %
- 650 mg de tétrakisphényl-phosphine palladium

et après purification par chromatographie sur colonne (éluant : éther/pentane : 1/1) , on obtient : 1,75 g d'huile 8b (Rdt : 85 %).

Caractéristiques physiques :



8b

- IR (film) : 3400, 2240 cm^{-1}
- RMN ^1H ($CDCl_3$) :

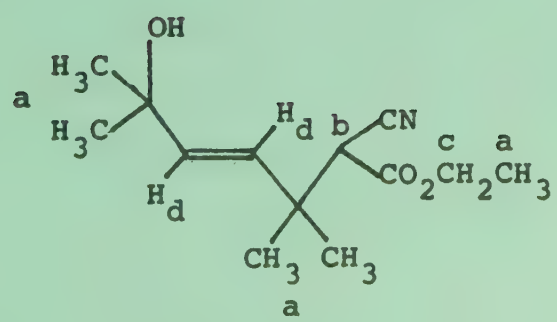
H_a	1,32	(s)	6H
	1,35	(s)	6H
H_c	3,50	(s)	1H
H_d	5,72	(d)	1H J = 16 Hz
	5,77	(d)	1H J = 16 Hz
OH	2	(s large)	

- Trans hydroxy-6 triméthyl-3,3 cyano-2 heptène-4 oate d'éthyle (8c).

à partir de
- 4,85 mg de monoacétate 7
- 372 mg de cyanacétate d'éthyle
- 153 mg d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile.
- 156 mg de tétrakis(triphényl-phosphine) palladium.

On obtient, après distillation au four à boule , 550 mg de produit 8c ; $E_{0,1}$: 142°C ; Rdt : 94 %.

Caractéristiques physiques :



8c

- IR (film) : 3400, 2240, 1730 cm^{-1}
- RMN ^1H ($CDCl_3$) :

H_a	1,2 à 1,5	massif	15H
H_b	3,30	(s)	1H
H_c	4,26 J = 8 Hz	(q)	2H
H_d	5,66	(s)	2H
OH	1,8	s large	

Analyse centésimale : $C_{13}H_{21}O_3N$ P.M = 239,32

Calc. %	C 65,24	H 8,85	N 5,85
Tr. %	64,99	8,92	6,06

- Trans hydroxy-6 phénylsulfonyl-2 triméthyl-3,3,6 heptène-4 nitrile (8d).

A partir de - 2,5 g de monoacétate 7
- 3,1 g de phénylsulfonylacétonitrile.
- 778 mg d'hydrure de Na à 50 % dans l'huile.
- 1,55 g de Pd $(PPh_3)_4$

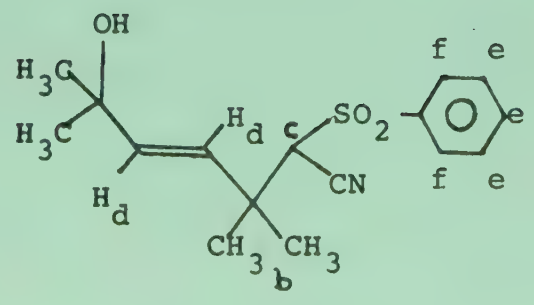
et après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/hexane, 3/1), on obtient 3,9 g de cette huile (Rdt : 90 %) ; R_F (C.C.M. éther/hexane, 1/1)= 0,25.

Caractéristiques physiques :

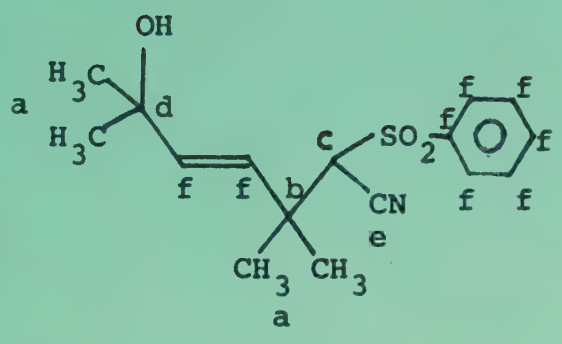
- IR (CCl_4) : 3500, 3060, 2240 cm^{-1}.
- RMN ^1H (CCl_4) :

H_a	1,27	(s)	6H
H_b	1,42	(s)	6H
H_c	3,87	(s)	1H
H_d	5,72	(d)	1H J = 16 Hz
	5,70	(d)	1H J = 16 Hz
H_e	7,6	massif	3H
H_f	7,9	massif	2H
OH	2,2	s large	

a



8d



8d

- RMN ^{13}C ($CDCl_3$) :

C_a	25,80 ; 26,31 ; 29,68
C_b	40,92
C_c	66,91
C_d	70,55
C_e	113,88
C_f	129,35 ; 129,53 ; 130,58 ; 134,99 ; 138,32 ; 138,45

- Trans hydroxy-6 phénylsulfonyl-2 triméthyl-3,3,6 heptène-4 oate de méthyle (8e).

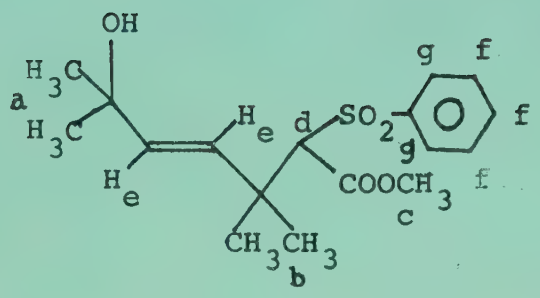
à partir de -2,1 g de monoacétate 7
- 2,9 g de phénylsulfonylacétate de méthyle.
- 619 mg d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile.
- 1,3 g de tétrakis(triphényl phosphine) palladium.

et après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/hexane, 3/1), on obtient 2,6 g d'huile 8e ; C.C.M. : R_F (éther/hexane, 2/3) = 0,05 ; Rdt : 70 %.

Caractéristiques physiques :

- analyse centésimale : $C_{17}H_{24}O_5S$ P.M : 340,45

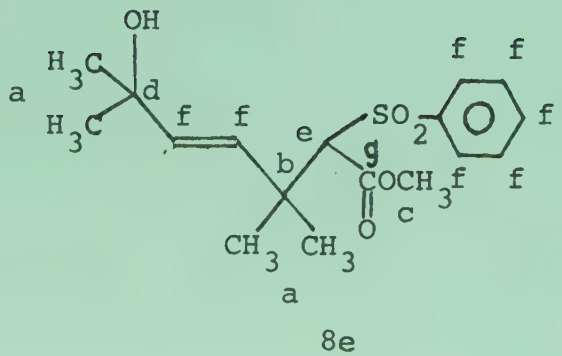
Calc. %	C 59,98	H 7,10	S 9,41
Tr. %	60,19	7,15	9,27



8e

- IR (CCl_4) : 3400, 1735 cm^{-1}
- RMN ^1H ($CDCl_3$) :

H_a	1,25	(s)	6H	
H_b	1,37	(s)	6H	
H_c	3,45	(s)	3H	
H_d	3,92	(s)	1H	
H_e	5,59	(d)	1H	J = 16 Hz
	5,85	(d)	1H	J = 16 Hz
H_f	7,60	massif	3H	
H_g	7,85	massif	2H	
OH	2	s large		



8e

- RMN ^{13}C ($CDCl_3$) :

C_a	25,58
	26,44
	29,67
C_b	40,01
C_c	52,16
C_d	70,27
C_e	78,88
C_f	128,90
	129,03
	132,40
	133,99
	136,82
	140,09
C_g	165,81

- Masse : 340 (M^+, ε) : 322 (5 %), 181 (10 %), 78 (100 %).

- Trans hydroxy-6 o.isopropylphénylsulfonyl-2 triméthyl-3,3,6 heptène-4 oate de méthyle (8f)

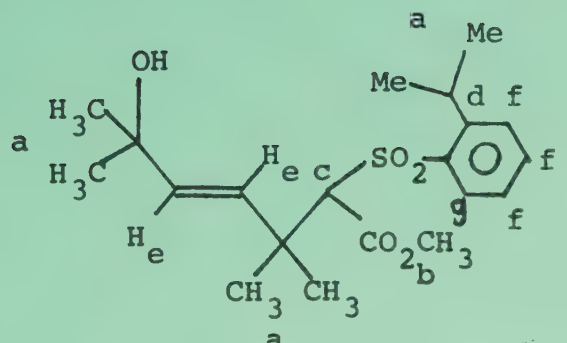
à partir de - 1 g de monoacétate 7
- 1,24 g d'orthoisopropylphényl sulfonyl acétate de méthyle.
- 273 mg d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile.
- 350 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium,

on obtient, après purification par chromatographie sur colonne (éluant : hexane/éther, 1/2), 1 g d'huile 8f (Rdt : 50 %).

Caractéristiques physiques :

- IR ($CDCl_3$) : 3400, 1730 cm^{-1}
- RMN (CCl_4) :

H_a	1,2 à 1,4	massif		3H
H_b	3,40	(s)		3H
	3,8 (H_c s et H_d	massif)		2H
H_e	5,53	(d)	J = 16 Hz	1H
	5,63	(d)		1H
H_f	7,43	massif		3H
H_g	7,80	d large		1H
OH	2,1	s large		



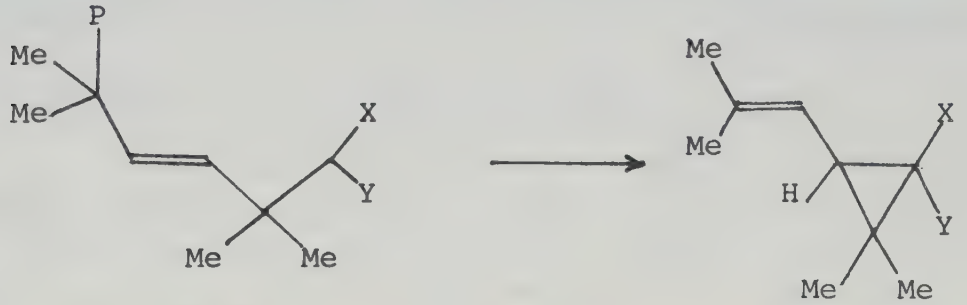
8f

C H A P I T R E I I

Synthèse stéréosélective de cyclopropanes fonctionnalisés, apparentés à l'acide chrysanthémique.

A) INTRODUCTION :

L'alkylation de l'hydroxy-acétate 7 a donné accès à des substrats allyliques 8 et 9 à configuration E, porteurs d'entités maloniques variées, susceptibles de conduire à des cyclopropanes fonctionnalisés 6 par cyclisation intramoléculaire.



8 P = OH

9 P = O-C-R (O)

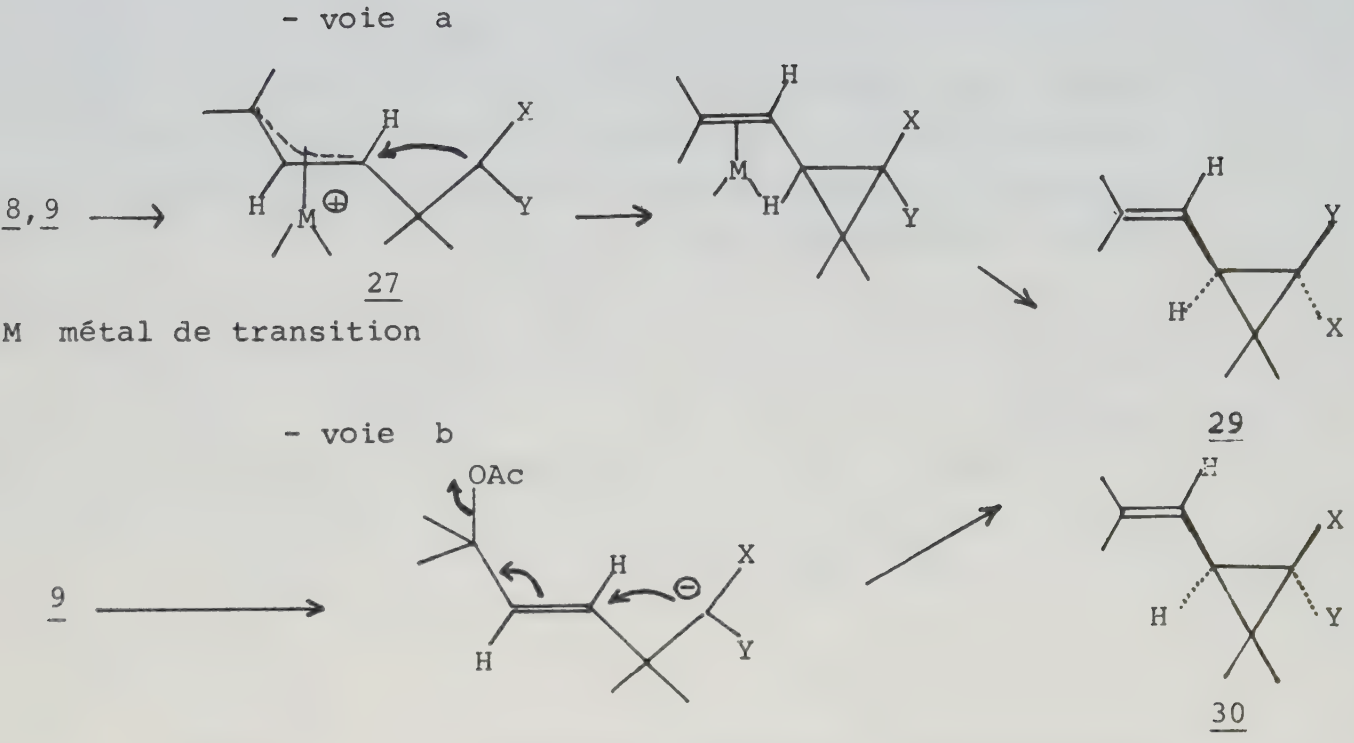
6

Deux modes de cyclisation pouvaient être envisagés :

- Une activation des alcools 8 ou des acétates 9 en complexes π allyliques 27 d'un métal de transition, suivie de l'attaque intramoléculaire de l'entité malonique (schéma III, voie a).

- Une substitution intramoléculaire S_N', sans activation préalable, des acétates 9 dérivés des alcools 8 (schéma III, voie b).

Schéma III



Bien que des exemples d'alkylations d'alcools allyliques, catalysées par des métaux de transition, nickel ou palladium, aient été décrites[8f à 8j], il n'a pas été possible de cycliser les alcools maloniques 8 en présence de ces mêmes catalyseurs[16].

La transformation du groupement hydroxyle en meilleur groupe partant (8 ⟶ 9) est donc nécessaire pour réaliser la cyclopropanation.

Nous décrivons dans ce chapitre, la synthèse des acétates maloniques 9 et la stéréochimie de leur cyclisation, d'une part selon que la réaction est catalysée ou non par le tétrakis (triphénylphosphine) palladium d'autre part, selon la nature des groupements X et Y. Dans ce cas 2 cyclopropanes stéréoisomères 29 et 30 sont attendus.

Cette étude a permis d'accéder à des cyclopropanes fonctionnalisés selon de nouvelles voies utilisant, soit un processus S_N', soit une activation, par les complexes π allyliques du palladium. Récemment, de telles réactions d'alkylation intramoléculaires utilisant les organo-palladates, ont permis d'élégantes synthèses régio et stéréosélectives de macrocycles ou de cycles moyens[8k,8l]

B) SYNTHESE DES ACETATES MALONIQUES 9

La réaction catalysée par la (N,N diméthylamino)-4 pyridine (D.M.A.P.) des alcools maloniques 8 avec l'anhydride acétique, en présence de triéthylamine[9] conduit aux acétates 9 avec de bons rendements (tableau II).

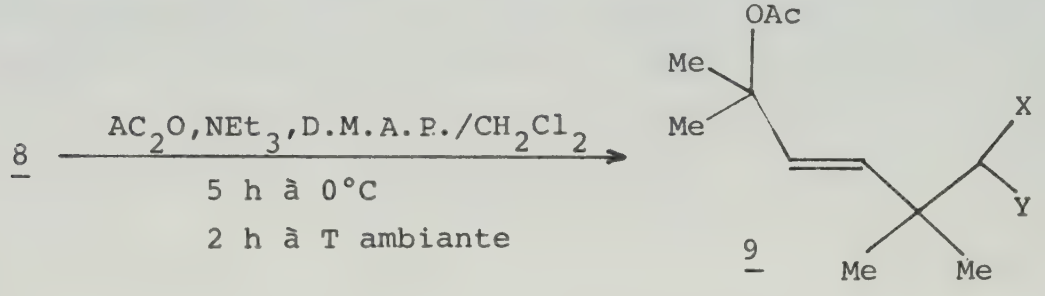


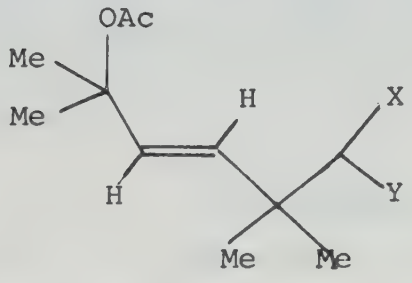
Tableau II

Produit de départ	X	Y	Rdt(%)	Produit obtenu
8a	CO_2Me	CO_2Me	85	9a
8b	CN	CN	45 *	9b
8c	CN	CO_2Et	85	9c
8d	SO_2-C$_6$H$_5$	CN	85	9d
8e	SO_2-C$_6$H$_5$	CO_2Me	85	9e
8f	SO_2-C$_6$H$_4$-iPr	CO_2Me	90	9f

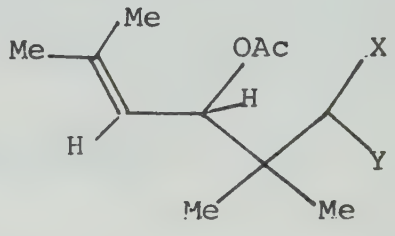
* rendement non optimisé

C) DETERMINATION DE LA STRUCTURE DES ACETATES 9.

Les alcools 8 étant de type allylique, nous avons vérifié si leur transformation en acétates avait lieu avec ou sans transposition, c'est à dire si ces acétates possèdent la structure 9 ou la structure transposée 31.



9



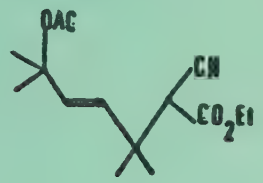
31

La R.M.N. du proton établit la structure non transposée des diester 9a , dinitrile 9b, cyanoester 9c et de l'isopropylphényl sulfone 9f. Les spectres de ces produits présentent, en effet, vers 5,5 ppm, un système AB à constante de couplage de 16 Hz, caractéristique de deux hydrogènes éthyléniques trans (fig. 2).

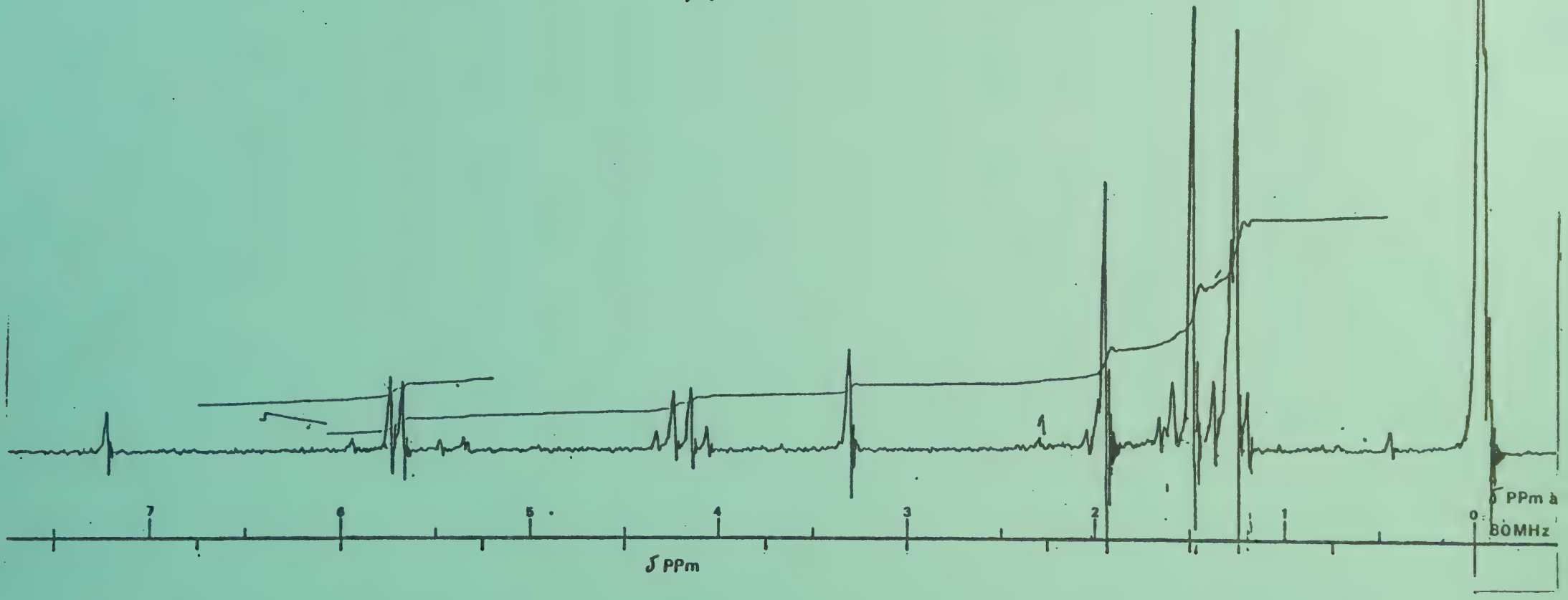
Par contre, ce couplage n'est plus visible sur les spectres de R.M.N. du proton de l'ester 9e et du nitrile 9d qui possèdent entre 5 et 6 ppm, à la place du système AB des alcools 8 dont ils proviennent, un système A_2.

De plus, l'acylation de ces alcools 8 s'accompagne spectralement d'un déblindage, vers 1,5 ppm, d'un des singulets attribuables aux protons méthyliques ; ce déplacement correspond pour ces groupements méthyles, soit à une situation en β de l'acétate (structure 9), soit, à l'extrême limite, à une situation vinylique (structure 31) (fig. 3, a et b).

FIG.2



dans $CDCl_3$ RMN ^1H



L'indétermination de structure qui en résulte est entièrement levée par la R.M.N. du ^{13}C : les spectres non irradiés montrent (fig. 4, a et b) que le carbone porteur de l'oxygène de l'ester, qui apparaît en singulet vers 80 ppm pour tous les acétates,est quaternaire. Or, telle est effectivement sa nature dans les formes 9 non transposées.

Fig. 4 a) spectre irradié de ^{13}C de 9d
b) spectre non irradié de ^{13}C de 9d

D) CYCLOPROPANATION DES ACETATES MALONIQUES 9.

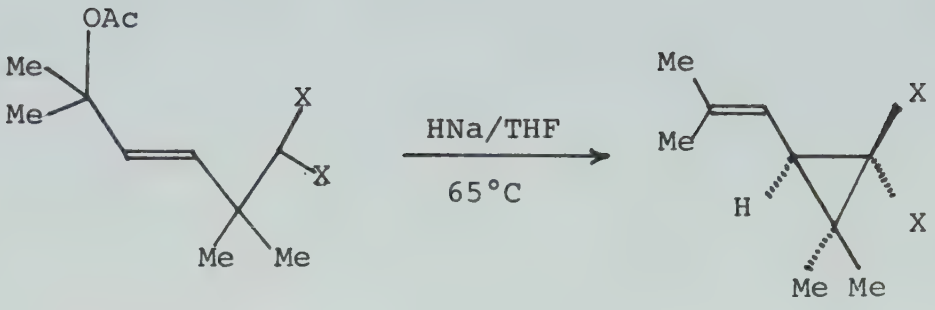
1) Cyclopropanation non catalysée :

Alors que la réaction d'alkylation intermoléculaire du monoacétate 7 par des anions maloniques, ne peut se faire sans intervention du palladium, la cyclisation intramoléculaire des acétates 9 a lieu sans catalyse après formation de l'anion malonique avec un équivalent d'hydrure de sodium.

Mais les rendements et les temps de cette réaction non catalysée dépendent très sensiblement de l'acidité de l'hydrogène malonique, c'est à dire de la nature des substituants X et Y.

Ainsi, la cyclisation du diester 9a n'a lieu qu'avec un rendement médiocre (20 %). (9a ⟶ 28a).

Par contre, le dinitrile 9b, dont l'hydrogène malonique est plus acide, conduit très rapidement et avec un bon rendement au cyclopropane 28b (cf tableau III).



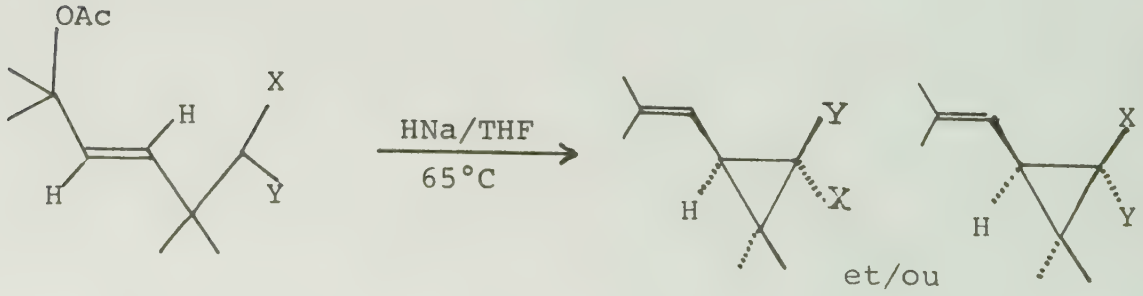
9 a : X = CO_2Me
b : X = CN

28 a : X = CO_2Me
b : X = CN

Tableau III

Produit de départ	X	Temps de réaction (h)	Rdt(%)	Produit obtenu
9a	CO_2Me	15	20	28a
9b	CN	1	75	28b

Dans le but d'étudier la stéréochimie de la réaction, nous avons alors étendu notre étude à des unités maloniques pour lesquelles X et Y sont différents et qui conduisent avec de bons rendements, aux stéréoisomères 29 et/ou 30 de configurations respectives Z et E (tableau IV).



9 29 (Z) 30 (E)

FIG.3a

FIG.3b

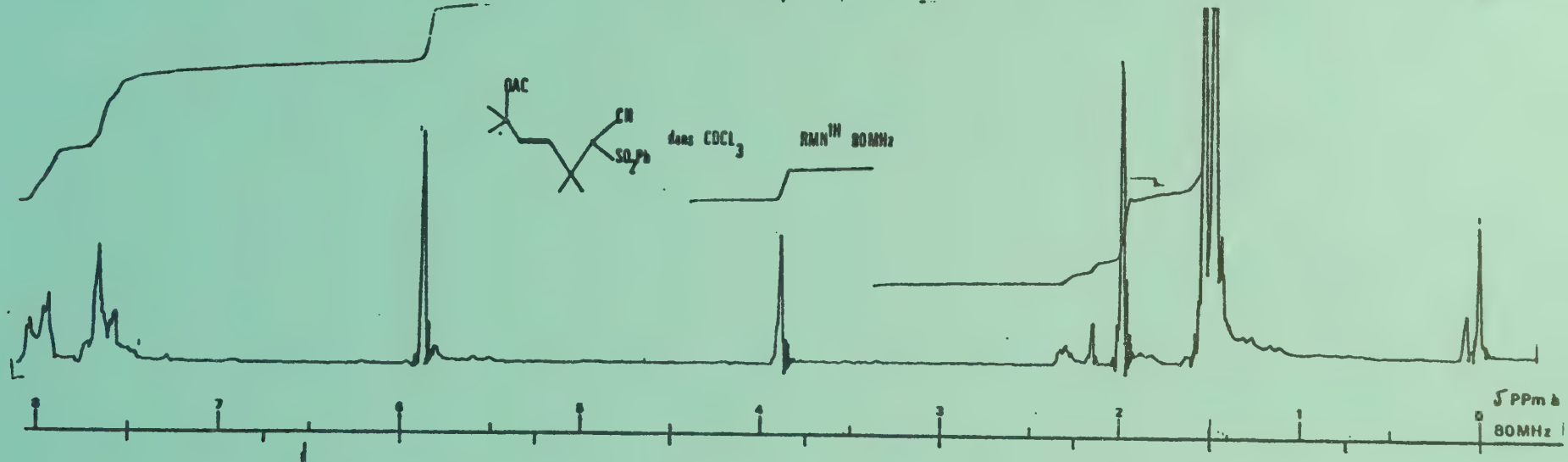


FIG.4a

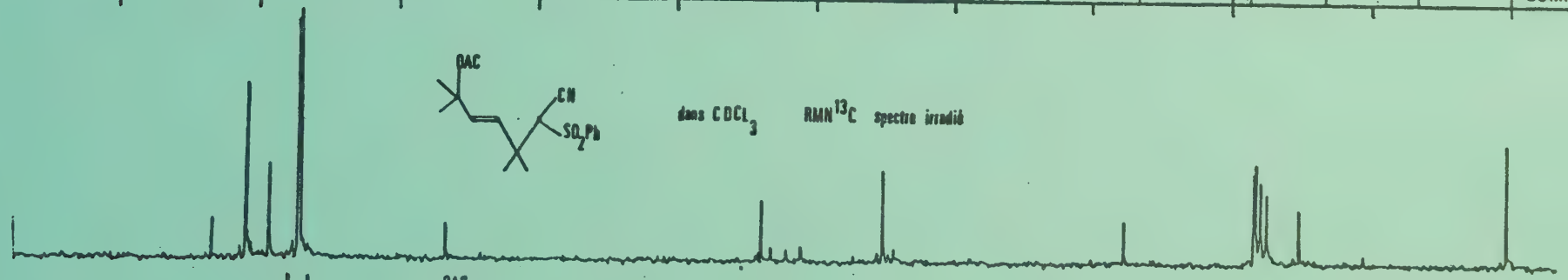


FIG.4b

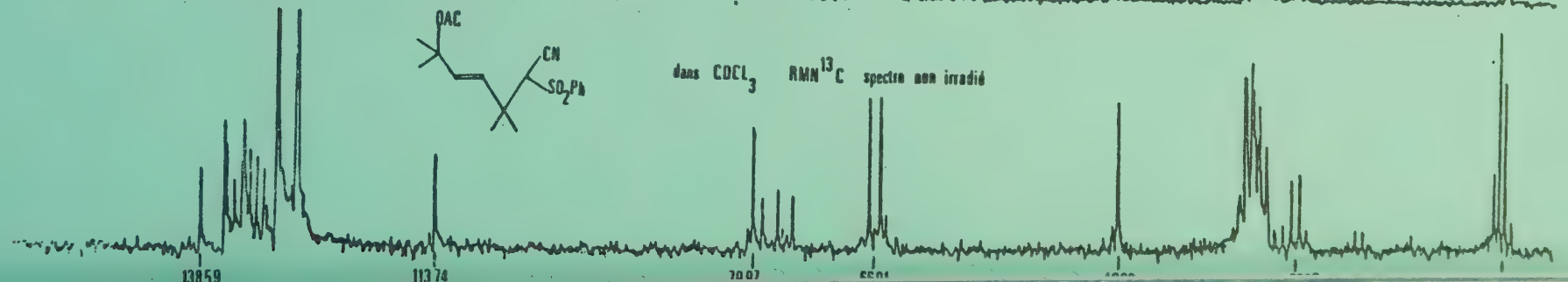


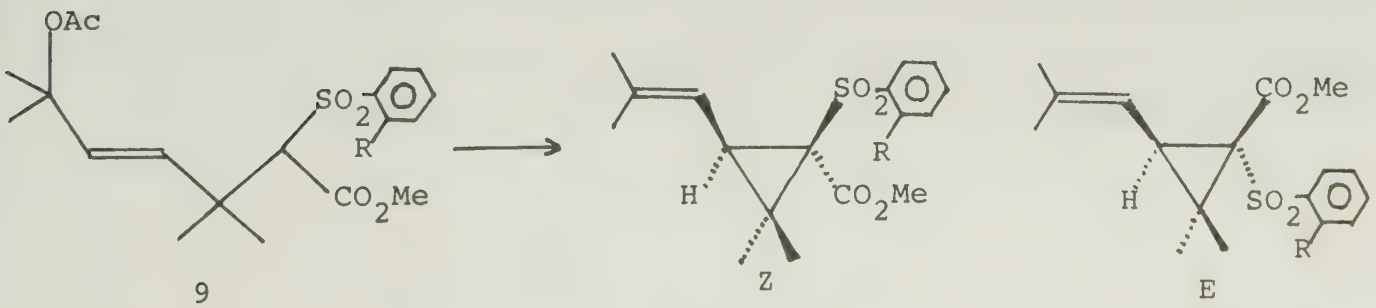
Tableau IV

Produit de départ	X	Y	temps de réaction (h)	Rdt(%)	Produit obtenu
9e	CO_2Me	SO_2-Ph	3	80	29e 30e
9f	CO_2Me	SO_2-Ph(iPr)	3	85	29f 30f
9d	CN	SO_2-Ph	3	85	30d

L'étude stéréochimique fait apparaître que le groupement X le moins encombré vient se placer en position cis à la chaîne vinylique avec une sélectivité d'autant plus grande que le groupement Y est volumineux.

Ainsi, la cyclisation du phénylsulfonylester 9e conduit à un mélange équimoléculaire des 2 isomères Z (29e) E (30e).

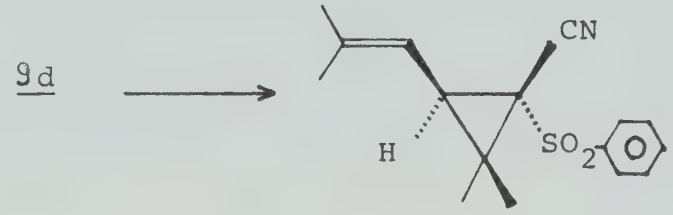
Par contre, lorsque l'encombrement stérique du groupement phénylsulfonyle est augmenté par un substituant isopropyle en ortho du noyau benzénique (9f ⟶ 29f + 30f), la cyclisation devient assez nettement stéréosélective en faveur de l'isomère E (Z/E : 30/70). Dans cet isomère E prépondérant, c'est le plus petit des groupements X et Y, c'est à dire le groupement ester, qui se trouve sur la face la plus encombrée du cyclopropane, donc cis à la chaîne vinylique.



9 29 30

		Z %	E %
R = H	9e ⟶ 29e + 30e	50	50
R = iPr	9f ⟶ 29f + 30f	30	70

Le phénylsulfonyl nitrile 9d qui associe 2 substituants X et Y d'encombrements très différents, ne conduit, quant à lui, qu'au cyclopropane30d de configuration E.



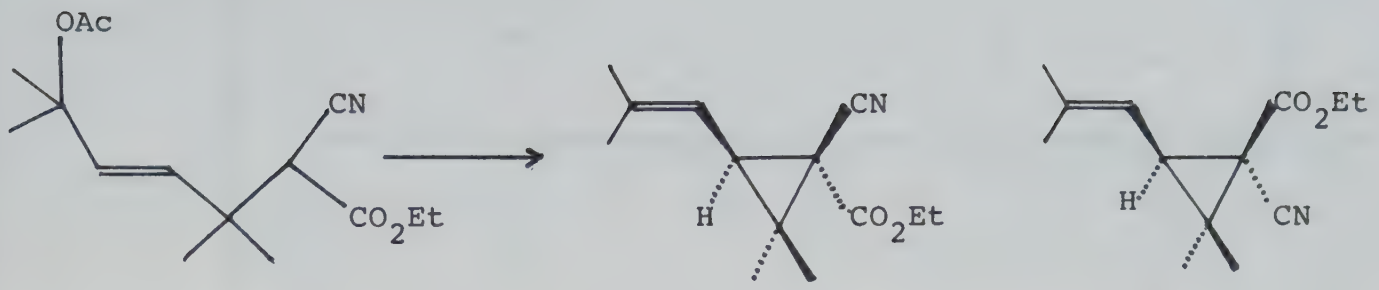
30d E

2) Cyclopropanation via les complexes π allyliques du palladium(0).

On observe que le palladium accélère la vitesse de la réaction mais l'intérêt le plus appréciable de son utilisation est qu'il augmente sensiblement, dans certains cas, la stéréosélectivité de la cyclisation.

Le rôle du métal est remarquablement illustré par exemple, lorsque X est la fonction nitrile et Y la fonction ester éthylique.

En l'absence de catalyseur, le cyanoester 9c se transforme en 2 h 30, à 65°C, en un mélange des deux isomères cyclopropaniques 29c et 30c en quantités presque équivalentes (Z/E : 40/60). Par contre, en présence de palladium, la réaction à 65°C, est terminée en 1 h 30 et le cyclopropane 30c de configuration E, dans lequel le groupement nitrile est cis à la chaîne vinylique est obtenu presque exempt de l'isomère Z (Z/E : 19/1), (tableau V).



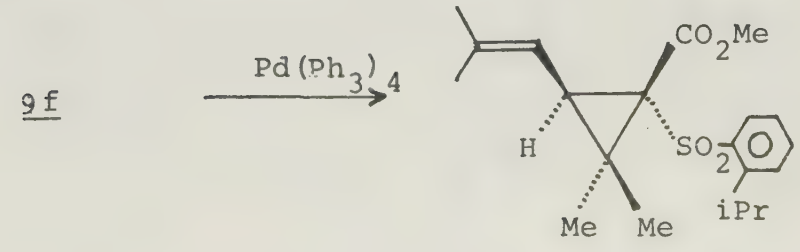
9c E Z

30c 29c

Tableau V

	Temps de cyclisation	Rdt(%)	Z %	E %
sans Pd(0)	2 h 30	75	40	60
avec Pd(0) (15 %)	1 h 30	75	5	95

De même, la cyclisation catalysée de l'o.isopropylphénylsulfonyl ester 9f conduit exclusivement à l'isomère 30f de géométrie E , seulement majoritaire en l'absence de palladium.



9f

E

30f

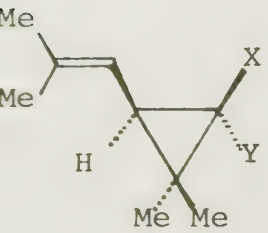
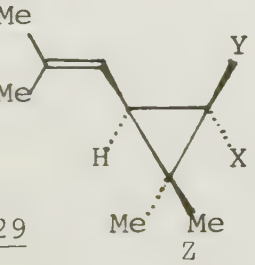
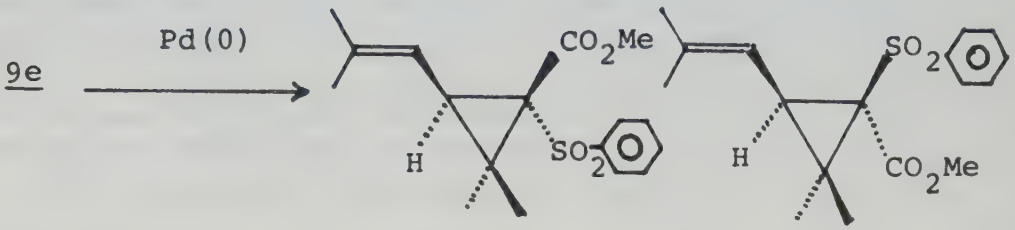
	X = CO_2Me Y = SO_2-Ph		X = CO_2Me Y = SO_2-(iPr)Ph		X = CN Y = CO_2Et		X = CN Y = SO_2-Ph
	sans Pd(0) %	avec Pd(0) %	sans Pd(0) %	avec Pd(0) %	sans Pd(0) %	avec Pd(0) %	%
 30	50	65	70	100	60	95	100
 29	50	35	30	0	40	5	0

Tableau VI : Tableau récapitulatif de la stéréochimie des cyclopropanations étudiées.

La cyclisation du phénylsulfonyl ester 9e qui, en l'absence de catalyseur, ne différenciait pas, d'un point de vue stérique, les fonctions ester et phénylsulfone, favorise, mais très faiblement, lorsqu'elle est catalysée, la formation du cyclopropane 30e de géométrie E. (Z/E = 35/65).

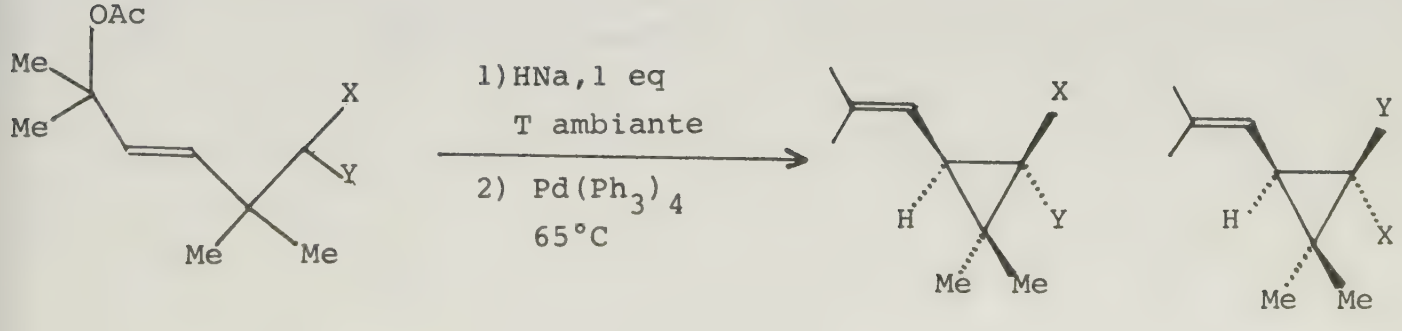


E Z

30e Z/E = 40/60 29e

La stéréochimie des différentes cyclopropanations étudiées est résumée dans le tableau VI.

Toutefois, les rendements des cyclopropanations catalysées, résumés dans le tableau VII, qui sont convenables avec le cyano-ester 9c, se révèlent médiocres dans le cas des phénylsulfonylesters 9e et 9f (tableau VII).



9 29 30

Tableau VII

Produit de départ	X	Y	solvant	Rdt(%)	Produit obtenu
9c	CN	CO_2Et	THF	75	30c
9e	CO_2Me	SO_2-	THF,HMPT	45	29e,30e
9f	CO_2Me	SO_2- (iPr)	Toluène*	30	30f

*La base utilisée dans ce cas est le diaza-1,5 bicyclo (5,4,0) undécène-5. (D.B.U.).

La vitesse de formation de l'anion par l'hydrure de sodium à température ambiante, apparait très dépendante de la nature de l'entité malonique et semble à l'origine des rendements variables de cyclisation : très rapide pour le cyanoester 9c (on observe la formation de son anion dès -5°C), l'arrachement du proton se fait très lentement à température ambiante avec les sulfonyl esters 9e et 9f.

Des essais de cyclisation de l'O. isopropyl-phénylsulfonyl ester 9f en présence simultanée de palladium et de diaza-1,5 bicyclo (5,4,0) undécène-5 n'ont pas donné, jusqu'ici, plus de 30 % de cyclopropane 30f.

L'amélioration de ces rendements est actuellement à l'étude.

CONCLUSION :

A partir de substrats maloniques allyliques, nous avons décrit une nouvelle synthèse stéréosélective de cyclopropanes fonctionnalisés reliés à l'acide chrysanthémique.

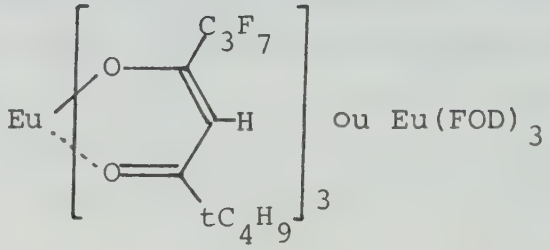
La stéréosélectivité de cette réaction peut être induite d'une part par le choix de l'encombrement relatif des substituants de l'unité malonique, d'autre part, à l'aide des complexes π allyliques du palladium.

E) DETERMINATION DE LA STEREOCHIMIE DES CYCLOPROPANES FONCTIONNALISES 29 et 30.

La proportion relative des produits cyclisés E et Z est facilement déterminée, en résonance magnétique nucléaire du proton, par le rapport des intensités des doublets formés par les protons oléfiniques des deux isomères ou par celui des doublets formés par leur proton cyclopropanique.

Dans tous les cas où la cyclisation donne un mélange de formes E et Z (fig. 5), nous avons pu, par différentes méthodes physiques et chimiques décrites ci-dessous, attribuer, à chaque isomère, les signaux de ses protons oléfiniques et cyclopropanique.

1) Détermination de la stéréochimie des isomères Z et E du diméthyl-2,2 (méthyl-2' propène-1' yl)3 cyano-1 cyclopropane carboxylate d'éthyle (29c, 30c) utilisation, en RMN du proton, du chelate d'europium (III), le tri(heptafluoro-1,1,1,2,2,3,3 diméthyl-7,7 octadione-4,6) d'europium III (32).



32

Certains réactifs lanthanidiques, tel le composé 32, sont, en effet, très utilisés en résonance magnétique nucléaire, pour résoudre les problèmes de structure de certains substrats organiques possédant un site de complexation[17,18,19].

Les cyclopropanes 29c et 30c possèdent deux sites de coordination possibles, le groupement ester et le groupement nitrile ; il a été, cependant, montré[19] que l'ordre préférentiel de complexation des lanthanides aux différentes bases de Lewis est en faveur du groupement ester.

Les courbes expérimentales, approximativement linéaires, des figures 6 et 7, se rapportent à un mélange des isomères Z (29c) et E (30c) dans les proportions respectives 3:2.

Elles montrent les variations, en fonction de la quantité de réactif 32 ajoutée, des déplacements chimiques induits par le paramagnétisme de l'ion lanthanide sur les protons cyclopropaniques (fig. 6) et vinyliques (fig. 7) de chacun des isomères.

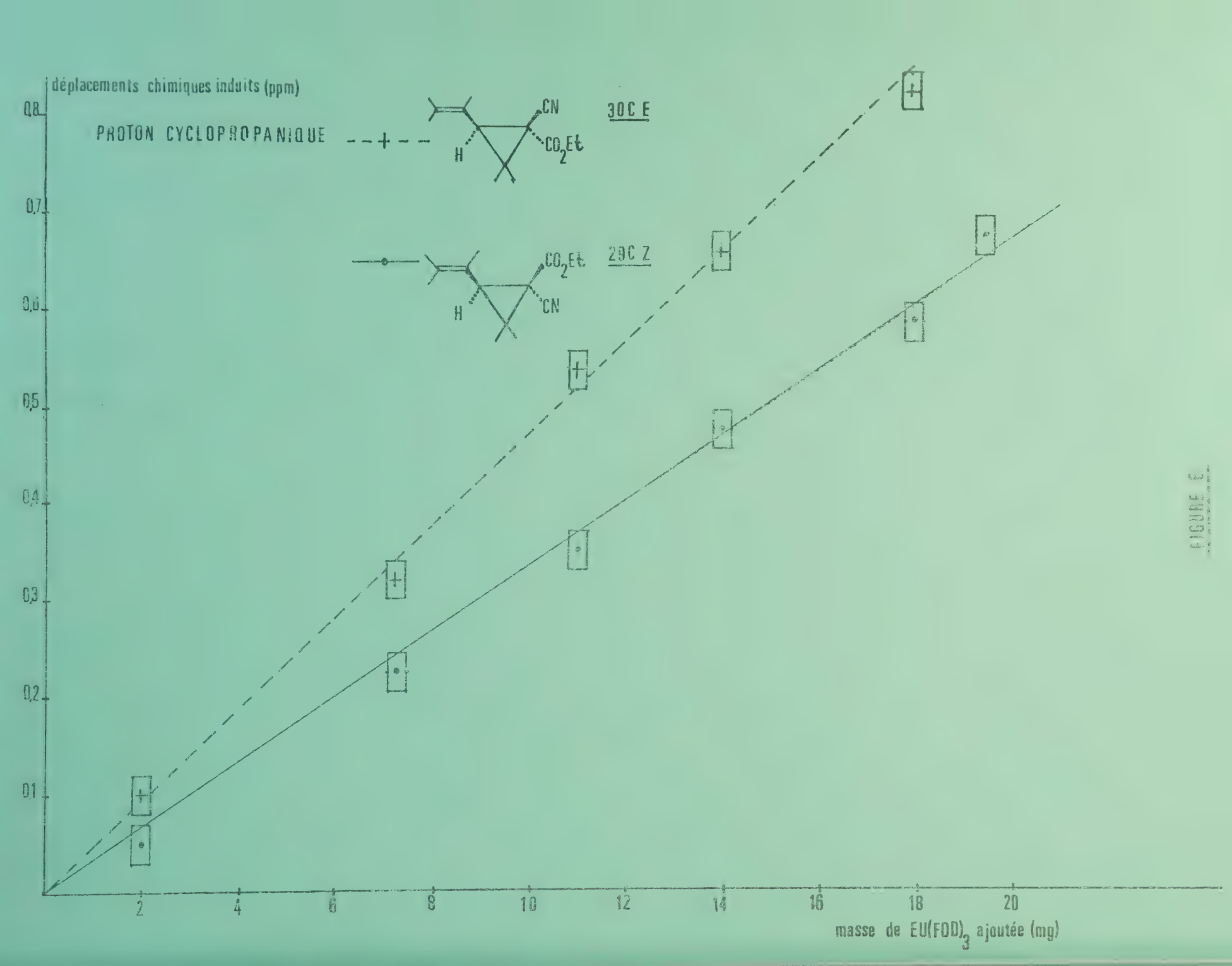

déplacements chimiques induits (ppm)
PROTON CYCLOPROPANIQUE
30C E
29C Z
CN
CO2Et
H
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
masse de EU(FOD)3 ajoutée (mg)

FIGURE 3

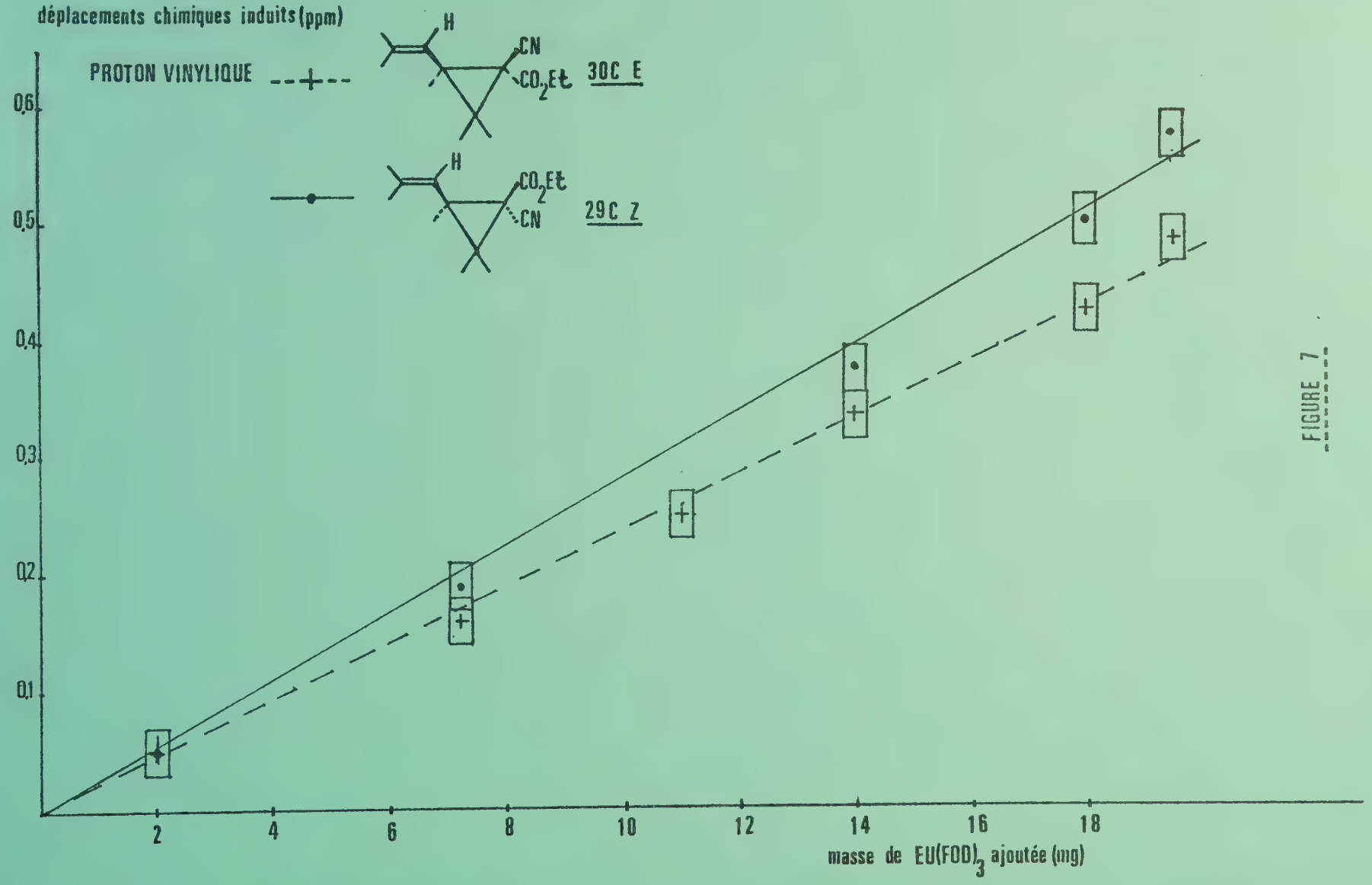
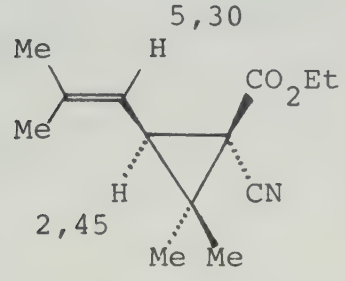

déplacements chimiques induits (ppm)
PROTON VINYLIQUE
H
CN
CO2Et
30C E
H
CO2Et
CN
29C Z
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
2
4
6
8
10
12
14
16
18
masse de EU(FOD)3 ajoutée (mg)

FIGURE 7

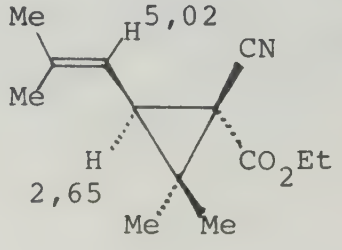
Des deux droites de la figure 6, celle de pente supérieure est attribuable, sans ambiguité au proton cyclopropanique de l'isomère E qui, par sa position cis au groupement ester complexé, subit plus fortement l'influence de l'europium que le proton cyclopropanique de l'isomère Z.

Pour la même raison, la droite de plus grande pente de la figure 7 correspond au proton vinylique cis au groupement ester, de l'isomère Z.

Le schéma ci-dessous rassemble les valeurs des déplacements chimiques des protons cyclopropaniques et vinyliques de chacun des isomères (unité utilisée : ppm, solvant : $CDCl_3$, référence : T.M.S.).



29c Z



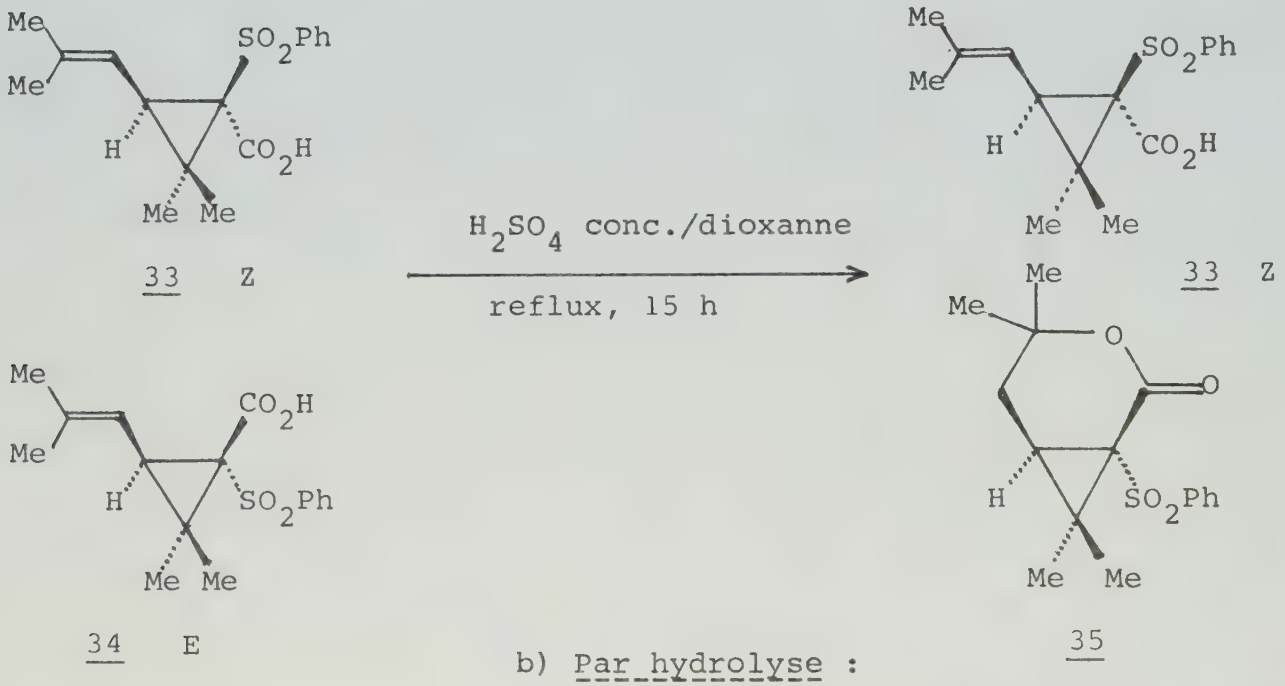
30c E

2) Détermination de la stéréochimie des isomères Z et E du phénylsulfonyl-1 diméthyl-2,2 (méthyl-2' propène-1') yl)-3 cyclopropane carboxylate de méthyle (29e, 30e).

a) Par lactonisation de l'acide phénylsulfonyl-cyclopropanique 34, dérivé de l'ester cyclopropanique 30e

Le chauffage, en présence catalytique d'acide sulfurique concentré[2i], d'un mélange 50/50 des 2 acides isomères 33 et 34 , laisse inchangé l'un des isomères et transforme quantitativement l'autre isomère en lactone 35.

Il est raisonnable d'attribuer à l'isomère lactonisé la configuration E, dans laquelle la réaction entre le groupement carboxylique et la chaîne vinylique est rendue possible par la situation de ces 2 groupements d'un même côté du plan cyclopropanique.

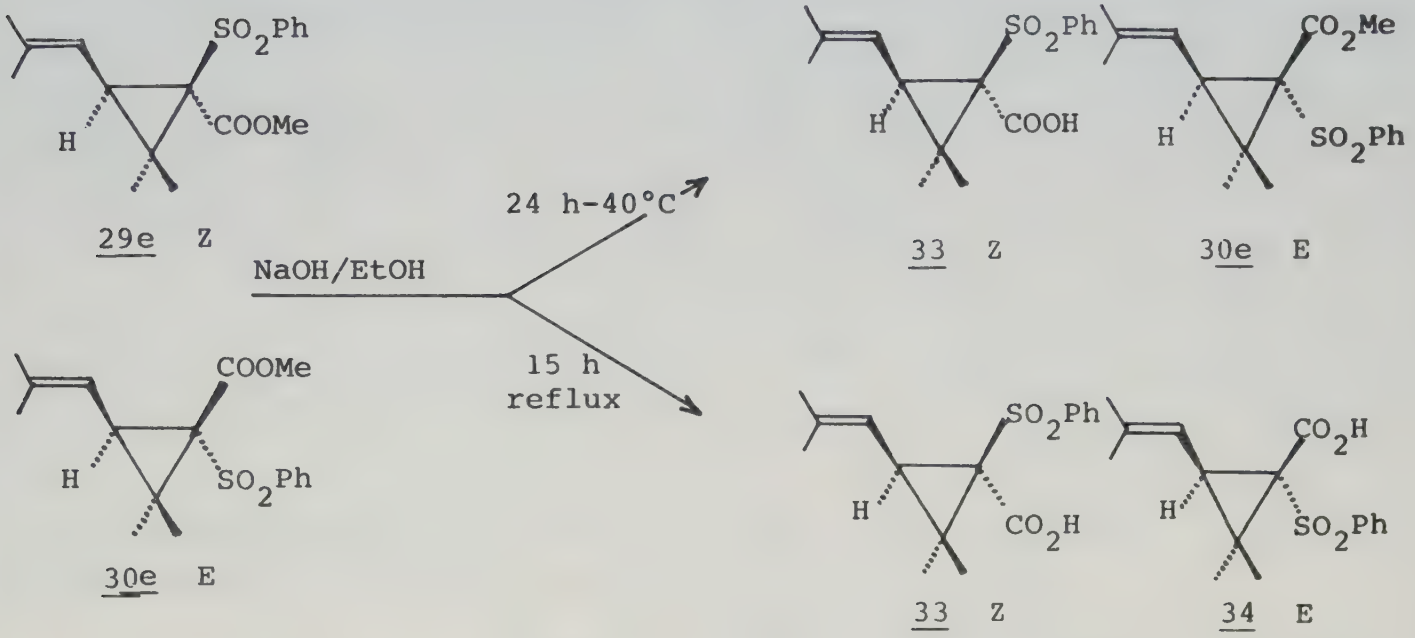


b) Par hydrolyse :

Cette identification stéréochimique est confirmée par la différence de réactivité des 2 isomères 29e et 30e vis à vis d'un traitement par la soude éthanolique : après traitement pendant 24 h, à 40°C, d'un mélange de ces 2 isomères, l'un d'eux est totalement saponifié, tandis que l'autre ne l'est que partiellement.

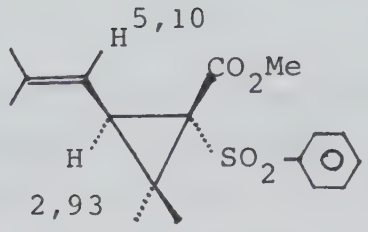
C'est au reflux de l'éthanol, pendant 15 h que l'hydrolyse par la soude est totale pour les 2 isomères (29e + 30e ⟶ 33 + 34).

Le composé le moins facilement saponifiable correspond, comme on pouvait s'y attendre, à l'isomère E dans lequel le groupement ester est situé sur la face cyclopropanique stériquement encombrée par la présence de la chaîne vinylique et d'un groupement méthyle.

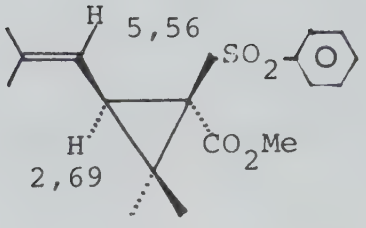


Nous avons identifié les isomères cyclopropaniques 29f et 30f(X = CO_2Me ; Y = $SO_2C_6H_4$ iPr) par analogie avec les cyclopropanes 29e et 30e.

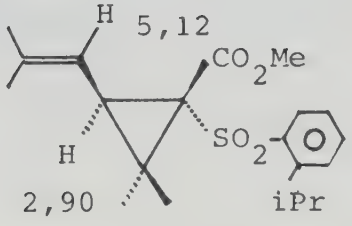
Les schémas ci-dessous rassemblent les déplacements chimiques des protons vinyliques et cyclopropaniques des produits 29e, 30e, 29f, 30f (δ en ppm, solvant : $CDCl_3$, référence : T.M.S.)



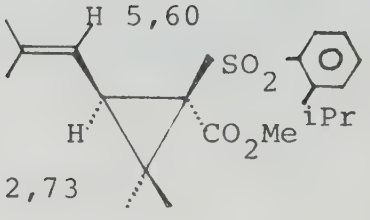
30e E



29e Z



30f E



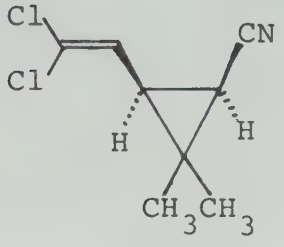
29f Z

3) Détermination, par voie chimique, de la stéréochimie du phénylsulfonyl-1 diméthyl-2,2 (méthyl-2' propène-1' yl)-3 cyclopropane carbonitrile (30d).

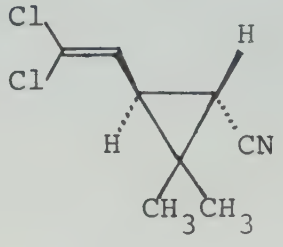
Toutes nos tentatives d'hydrolyse du groupement nitrile du cyclopropane 30d se sont révélées négatives (tableau VIII). Sauf dans certaines conditions particulièrement dures où une ouverture du cyclopropane semble se produire, le produit de départ a été totalement récupéré dans la plupart de ces essais.

Cette inertie chimique du groupement nitrile suggère qu'il est situé sur la face du cyclopropane encombrée par la chaîne vinylique donc que le cyclopropane 30d possède la configuration E.

Cet effet stérique est à rapprocher de la difficulté de saponification de l'ester cyclopropanique 30e à géométrie E, signalée plus haut ; mais il est également en accord avec la différence de réactivité récemment décrite[27] des isomères cis et trans du nitrile chrysanthémique dichloré 36 et 37 vis à vis d'un traitement avec l'acide chlorhydrique dans l'alcool.



36 cis



37 trans

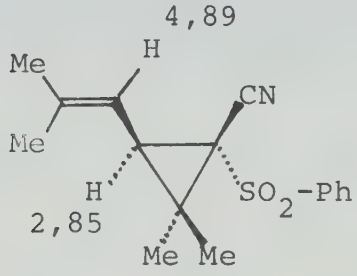
Tableau VIII

Réactifs	Temps de réaction	température	référence	produit obtenu
$CH_3-C_6H_4-SO_3H,H_2O$ ROH			20	
1) R = C_2H_5	15 h	100°		a
2) R = nC_4H_9	24 h	120°		a
H_2O_2,KOH,H_2O EtOH	24 h	100°	21	a
KOH, H_2O	5 h	110°	22	a
éthylène glycol	24 h	200°		b

a : produit de départ récupéré

b : cyclopropane détruit

Le schéma ci-dessous rassemble les déplacements chimiques des protons vinylique et cyclopropanique du cyclopropane 30d, à géométrie E.



30d

C H A P I T R E I I

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

Méthode générale de préparation des acétates maloniques 9b, 9c, 9d, 9e, 9f.

Dans un mélange de 1 mmole d'alcool malonique 8, de 0,19 ml (1,30 mmole) de triéthylamine et de 25 mg (0,20 mmole) de (N,N diméthylamino)-4 pyridine sont additionnés, à 0°C, 0,1 ml (1,15 mmole) d'anhydride acétique et 0,7 ml de dichlorométhane. Après 5 h à 0°C, et 2 h à température ambiante, on évapore la triéthylamine sous pression réduite, ajoute du dichlorométhane (20 ml), lave avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 2 % jusqu'à pH acide, puis à l'eau jusqu'à pH neutre (fractions de 1 ml), sèche sur sulftate de magnésium, évapore le solvant et l'anhydride acétique, sous vide, à 30-40°C et purifie le résidu obtenu par distillation au four à boule ou chromatographie sur silice.

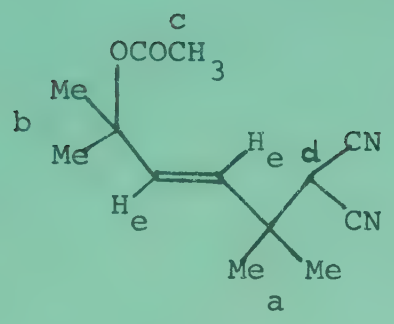
Trans (triméthyl-1,1,4 acétyloxy-4 pentène-2 yl) propane dinitrile (9b).

A partir de :
- 1,75 g d'alcool 8b
- 950 µl d'anhydride acétique.
- 1,5 cm^3 de triéthylamine
- 155 mg de (N,N diméthylamino)-4 pyridine

on obtient, après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/pentane : 1/7), 883 mg d'huile 9b (Rdt : 45 %) ; R_f (C.C.M. éther/pentane : 1/1) : 0,66.

Caractéristiques physiques :

- IR (film) : 2240, 1730 cm^{-1}



9b

- RMN ^1H ($CDCl_3$) :

H_a	1,40	(s)	6H	
H_b	1,54	(s)	6H	
H_c	2,00	(s)	3H	
H_d	3,50	(s)	1H	
H_e	5,61	(d)	1H	J = 16 Hz
	5,94	(d)	1H	J = 16 Hz

- Trans triméthyl-3,3,6 acétyloxy-6 cyano-2 heptène-4 oate d'éthyle (9c)

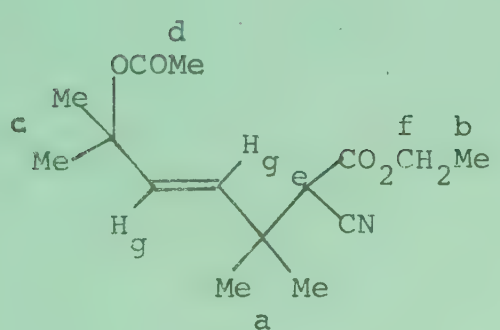
A partir de :
- 1,17 g d'alcool 8c
- 0,6 ml de triéthylamine
- 560 mg d'anhydride acétique
- 115 mg de (N,N diméthylamino)-4 pyridine

on obtient, après purification sur colonne de silice (éluant : éther/hexane, 1/4), 1,17 g d'huile 9c ; Rdt : 85 % ; C.C.M. : R_f (éther/pentane, 3/5) = 0,6.

Caractéristiques physiques :

- Analyse centésimale : $C_{15}H_{23}O_3N$ P.M : 281,46

Calc. %	C 64,00	H 8,24	N 4,98
Tr. %	63,77	8,11	5,14



9c

- IR (film) : 2240, 1730 cm^{-1}

- RMN ^1H ($CDCl_3$) :

H_a	1,27	(s)	6H	
H_b	1,30	(t)	3H	J = 7 Hz
H_c	1,50	(s)	6H	
H_d	1,96	(s)	3H	
H_e	3,32	(s)	1H	
H_f	4,20	(q)	2H	J = 7 Hz
H_g	5,67	(d)	1H	J =16 Hz
	5,75	(d)	1H	J = 16 Hz

- Trans phényl-sulfonyl-2 triméthyl-3,3,6 acétyloxy-6 heptène-4 nitrile (9d)

A partir de :
- 459 mg de l'alcool 8d
- 286 µl de triéthylamine
- 37,8 mg de (N,N diméthylamino)-4 pyridine
- 171 µl d'anhydride acétique,

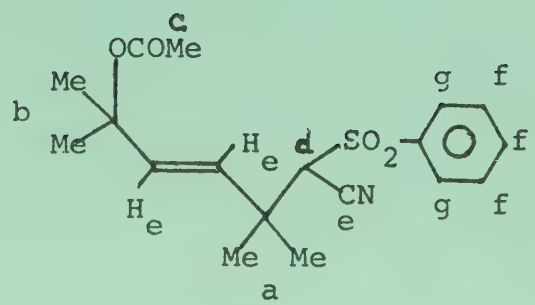
on obtient, après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/hexane, 3/1), 437 mg d'huile 9d (Rdt : 85 %) ; R_f (C.C.M. éther,hexane : 3/1).

Caractéristiques physiques :

- IR (film) : 3060, 2240, 1720, 1580 cm^{-1}

- analyse centésimale : $C_{18}H_{23}O_4SN$ P.M : 349,45

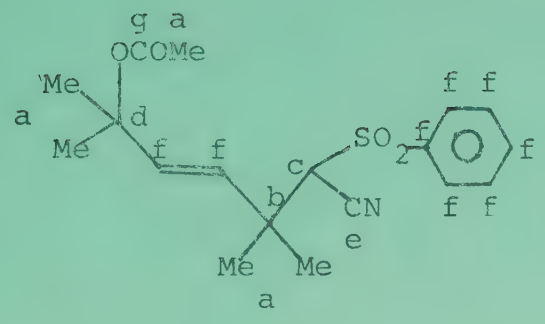
Calc. %	C 61,86	H 6,83	N 4,01	S 9,17
Tr. %	61,68	7,02	4,25	9,05



9d

- RMN ^1H (CCl_4)

H_a	1,45	(s)	6H
H_b	1,52	(s)	6H
H_c	1,97	(s)	3H
H_d	3,87	(s)	1H
H_e	5,85	(s)	2H
H_f	7,55	massif	3H
H_g	7,95	massif	2H



9d

- RMN ^{13}C ($CDCl_3$) :

C_a	22,16 ; 25,58 ; 26,22 ; 26,76 ; 26,94
C_b	40,96
C_c	66,91
C_d	79,97
C_e	113,74
C_f	129,40 ; 129,53 ; 132,54 ; 134,95 ; 138,59
C_g	169,77

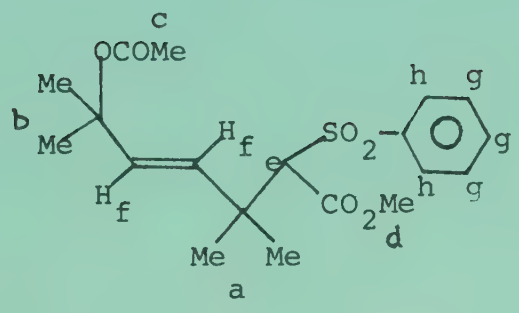
- Trans phénylsulfonyl-2 triméthyl-3,3,6 acétyloxy-6 heptène-4 oate de méthyle 9e.

A partir de :
- 2,2 g de l'alcool 8e
- 1,25 cm^3 d'anhydride acétique
- 2 cm^3 de triéthylamine
- 290 mg de (N,N diméthylamino)-4 pyridine

on obtient, après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/hexane, 4/1), 2,1 g de solide blanc 9e ; P_f : 90°C ; Rdt : 85 %.

Caractéristiques physiques :

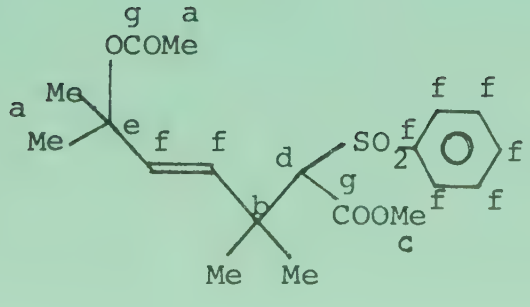
- IR ($CHCl_3$) : 1720 cm^{-1}



9e

- RMN ^{1}H ($CDCl_3$) :

H_a	1,40	(s)	6H
H_b	1,48	(s)	6H
H_c	1,95	(s)	3H
H_d	3,45	(s)	3H
H_e	4,00	(s)	1H
H_f	5,80	(s)	2H
H_g	7,60	massif	3H
H_h	7,90	massif	2H



9e

- RMN ^{13}C ($CDCl_3$)

C_a	21,07 ; 22,26 ; 25,22 ; 26,58 ; 26,94
C_b	40,23
C_c	52,25
C_d	78,33
C_e	80,20
C_f	128,49 ; 128,62 ; 129,03 ; 129,50 ; 133,31 ; 134,00 ; 134,40 ; 140,19
C_g	165,81 ; 169,17

- Trans o. isopropylphénylsulfonyl-2 triméthyl-3,3,6 acétyloxy-6 heptène-4 oate de méthyle (9f).

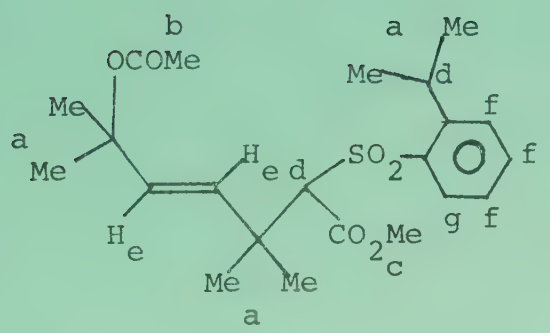
A partir de : - 1 g de l'alcool 8f
- 0,47 cm^3 d'anhydride acétique
- 0,6 cm^3 de triéthylamine,
- 100 mg de (N,N diméthylamino)-4 pyridine,

on obtient, après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther-hexane, 1/1) 1 g d'huile 9f (Rdt : 90 %).

Caractéristiques physiques :

- IR (film) : 1730 cm^{-1}
- RMN (CCl_4) :

H_a	1,2 à 1,6	massif	18H
H_b	1,86	(s)	3H
H_c	3,23	(s)	3H
H_d	3,8	(s+massif)	2H
H_e	5,73	(d) J = 16 Hz	1H
	5,78	(d) J=16 Hz	1H
H_f	7,4	massif	3H
H_g	7,80	(d,large) J=8 Hz	1H



9f

- Préparation du trans (triméthyl-1,1,4 acétyloxy-4 pentène-2 yl) propane dioate de méthyle (9a)

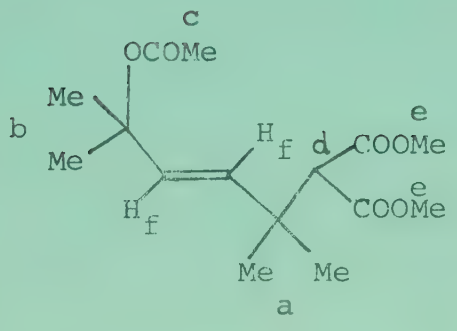
On dissout 2 g (7,8 mmoles) d'alcool 8a dans 6 cm^3 de dichlorométhane et ajoute 2 cm^3 (21 mmoles) d'anhydride acétique, 2 cm^3 (14 mmoles) de triéthylamine et 0,084 g (0,69 mmole) de (N,N diméthylamino)-4 pyridine puis agite pendant 6 heures à température ambiante. On ajoute ensuite du dichlorométhane (10 cm^3), lave avec une solution aqueuse d'HCl à 5 % jusqu'à pH acide, puis avec une solution aqueuse

de bicarbonate de sodium et enfin à l'eau jusqu'à pH neutre (fractions de 2 ml) sèche sur sulfate de magnésium, évapore le solvant sous pression réduite, distille le résidu et obtient 1,98 g de produit 9a (Rdt : 85 %) ; $E_{0,1}$ = 100-110°C.

caractéristiques physiques :

- IR (film) : 1720 cm^{-1}
- RMN ^1H ($CDCl_3$) :

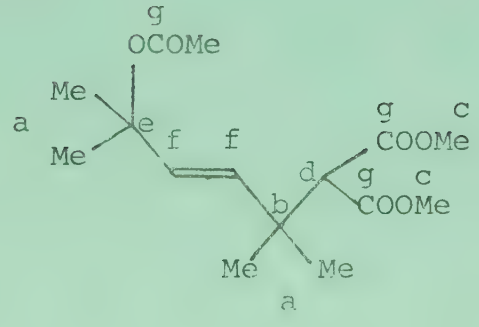
H_a	1,17	(s)	6H
H_b	1,42	(s)	6H
H_c	1,87	(s)	3H
H_d	3,17	(s)	1H
H_e	3,62	(s)	6H
H_f	5,65	(d) J=16 Hz	1H
	5,69	(d) J=16 Hz	1H



9a

- RMN ^{13}C ($CDCl_3$)

C_a	22,13 / 25,49 / 27,08
C_b	38,05
C_c	51,89
C_d	61,03
C_e	80,38
C_f	132,86 / 135,27
C_g	168,22 / 169,72



9a

Cyclisation non catalysée des acétates 9

Mode opératoire général :

On additionne très lentement, sous argon, 1 mmole d'acétate malonique 9, dissous dans 3 ml de tétrahydrofuranne anhydre, sur 1,2 mmole d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile, en suspension dans 0,5 ml de tétrahydrofuranne. On porte ensuite à 65°C. A la fin de la réaction, suivie par chromatographie analytique sur silice, on évapore le tétrahydrofuranne sous pression réduite, ajoute le solvant d'extraction approprié (10 ml), lave avec une solution d'acide chlorhydrique 2 % jusqu'à pH acide, puis à l'eau, jusqu'à pH neutre (fractions de 2 ml), sèche sur sulfate de magnésium, évapore le solvant sous pression réduite et purifie le résidu par recristallisation ou chromatographie sur silice.

Les cyclopropanes 28a, 28b, 29c, 30c, 29f et 30f sont extraits à l'éther, les cyclopropanes 30d, 29e, 30e au dichlorométhane.

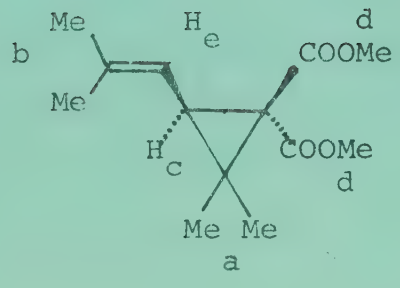
- Diméthyl-2,2 (méthyl-2' propène-1' yl)-3 cyclopropane dicarboxylate de méthyle (28a).

A partir de : - 150 mg d'acétate 9a
- 29 mg d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile,

on obtient, après 15 h à 65°C, 25 mg d'huile 28a purifiée par chromatographie sur plaque préparative (éluant : éther, hexane 1/4) ; Rdt : 20 % ; C.C.M R_F (éther, pentane : 1/4) : 0,63.

Caractéristiques physiques :

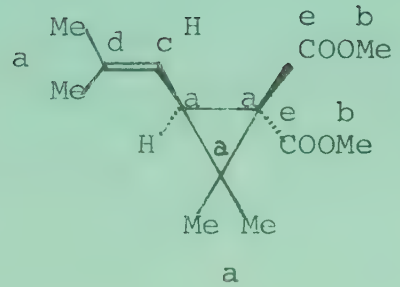
- I.R. (film) : 1730 cm^{-1}



28a

- RMN ^{1}H ($CDCl_3$) :

H_a	1,23	(s)	3H
	1,28	(s)	3H
H_b	1,75	(s)	6H
H_c	2,44	(d) J = 8 Hz	1H
H_d	3,68	(s)	3H
	3,73	(s)	3H
H_e	5,00	(d) J = 8 Hz	1H



28a

- RMN ^{13}C ($CDCl_3$)

C_a	18,07
	18,71
	22,89
	25,76
	35,96
C_b	51,98
	52,43
C_c	117,02
C_d	137,54
C_e	170

- Diméthyl-2,2 (méthyl-2' propène-1' yl)-3 cyclopropane dicarbonitrile 28b)

A partir de 310 mg d'acétate 9b et 66 mg d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile, on obtient, après 1,5 h à 65°C et purification par chromatographie sur plaque préparative (éluant : éther/pentane, 1/9), 177 mg de solide blanc28b (Rdt : 75 %) P_F = 94°C.

Caractéristiques physiques :

Analyse centésimale : P.M = 174,25

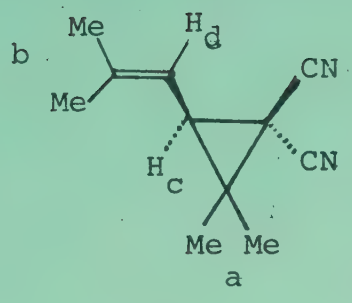
Calc. % :	C 75,82	H 8,10	N 16,10
Tr. % :	75,69	8,09	16,32

- Masse : 174 (35,7 %, M^+)
  159 (100 %)
  132 (72 %)

- IR ($CHCl_3$) : 2230 cm^{-1}

- RMN ^1H ($CDCl_3$) :

H_a	1,35	(s)	3H
	2,00	(s)	3H
H_b	1,83	(s)	3H
	1,85	(s)	3H
H_c	2,43	(d) J = 7 Hz	1H
H_d	4,95	(d) J = 7 Hz	1H



28b

- Diméthyl-2,2 (méthyl-2' propène-1' yl)-3 cyano-1 cyclopropane carboxylate d'éthyle 29c et 30c (Z/E : 40/60).

A partir de : - 225 mg d'acétate 9c
- 72,5 mg d'hydrure de sodium,

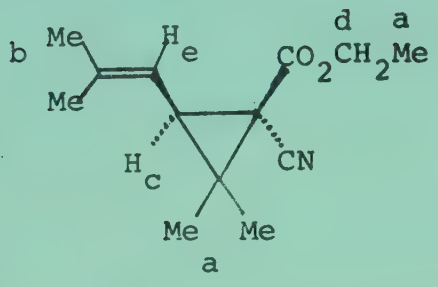
à 50 % dans l'huile après 2 h 30 de réaction et purification par chromatographie sur colonne (éluant : pentane), 125 mg d'huile (Rdt : 75 %) ; C.C.M R_F (éther / pentane : 1/5) = 0,32.

caractéristiques physiques :

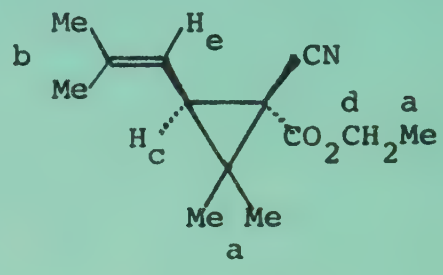
- IR ($CDCl_3$) : 2220, 1725 cm^{-1}

- RMN ^1H ($CDCl_3$) :

29c isomère Z



30c isomère E



H_a	1,20 à 1,45 massif 9H (avec 1,34 s ; 1,36 s)			H_a	1,20 à 1,45 massif 9H (avec 1,34 s ; 1,36 s)		
H_b	1,73	(s)	3H	H_b	1,73	(s)	3H
	1,78	(s)	3H		1,78	(s)	3H
H_c	2,45	(d) J = 8 Hz	1H	H_c	2,65	(d) J = 8 Hz	1H
H_d	4,18	(q) J = 7 Hz	2H	H_d	4,23	(q) J = 7 Hz	2H
H_e	5,23	(d) J = 8 Hz	1H	H_e	5,03	(d) J = 8 Hz	1H

- E phénylsulfonyl-1 diméthyl-2,2 (méthyl-2' propène-1' yl)-3 cyclopropane carbonitrile 30d).

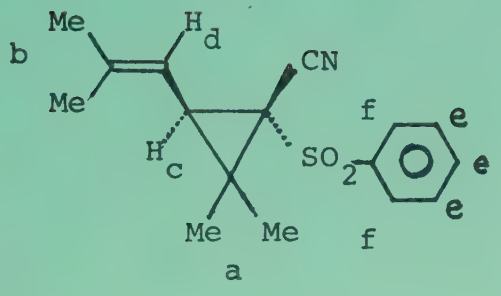
A partir de 3 g d'acétate 9d et 500 mg d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile, on obtient après 3 h de réaction et purification par recristallisation dans l'hexane, 2 g de solide blanc 30d ; P_F = 90°C (Rdt : 80 %).

Caractéristiques physiques :

Analyse centésimale : $C_{16}H_{19}O_2SN$ P.M : 289,40

Calc. % :	C	66,40	H	6,62	N	4,84	S	11,08
Tr. % :		66,65		6,68		4,90		11,17

- IR ($CHCl_3$) : 3060, 2230, 1580 cm^{-1}



30d

- RMN ^1H (CCl_4) :

H_a	1,27	(s)	3H
	1,60	(s)	3H
H_b	1,80	(s)	6H
H_c	2,85	(d) J = 8 Hz	1H
H_d	4,89	(d) J = 8 Hz	1H
H_e	7,60	massif	3H
H_f	7,90	massif	2H

- Masse : 289 (5 %, M^+), 148 (100 %), 108 (70 %), 77 (50 %), 41 (35 %).

- Phénylsulfonyl-1 diméthyl-2,2 (méthyl-2' propène-1' yl)-3 cyclopropane carboxylate de méthyle 29e, 30e (Z/E = 50/50).

A partir de 1,6 g d'acétate 9e et 230 mg d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile, on obtient, après 3 h de réaction et purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther-pentane, 4/1), 1,1 g de solide blanc

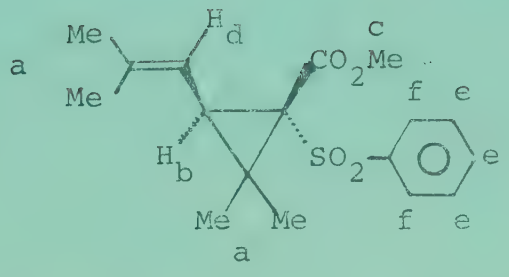
P.F (hexane) : 85°C (Rdt : 85 %)

Caractéristiques physiques :

- IR ($CDCl_3$) : 3060, 1720, 1580 cm^-

- analyse centésimale : $C_{17}H_{20}O_4S$ P.M. = 322,43

Calc. % :	C 63,33	H 6,88	S 9,90
Tr. % :	63,36	6,82	9,72

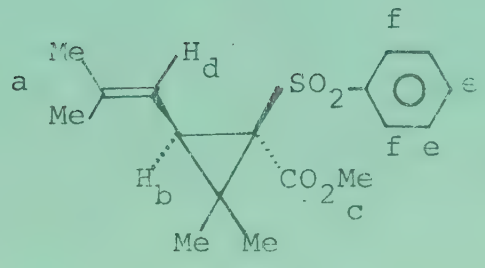


30e

- RMN ^1H (CCl_4)

H_a	1 à 2	massif	12H
H_b	2,69 (d)	J=8 Hz isomère Z	1H
	2,93 (d)	J=8 Hz isomère E	
H_c	3,43	(s)	3H
H_d	5,10 (d)	J=8 Hz isomère E	1H
	5,56 (d)	J=8 Hz isomère Z	
H_e	7,55	massif	3H
H_f	7,85	massif	2H

- Masse : 322 (ε %,M^+), 181(70 %), 149(40 %), 121(100 %).



29e

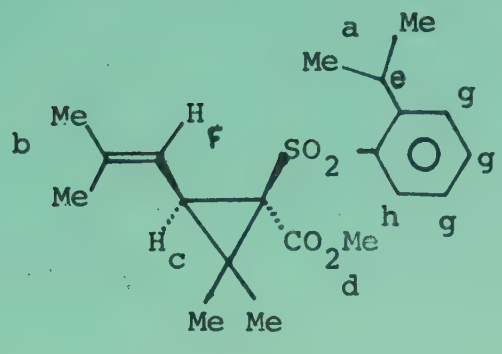
- O.isopropyl phénylsulfonyl-1 diméthyl-2,3 (méthyl-2' propène-1' yl)-3 cyclopropane carboxylate de méthyle 29f et 30f. (Z/E = 30/70).

A partir de 500 mg d'acétate 9f et 62,5 mg d'hydrure de sodium, à 50 % dans l'huile, on obtient après 3 h de réaction, 430 mg de produit non purifié (Rdt : 100%) C.C.M. une seule tâche R_f(éther-hexane : 1/1) = 0,35

- I.R. (nujol) : 1730 cm^{-1}

- RMN ^1H ($CDCl_3$)

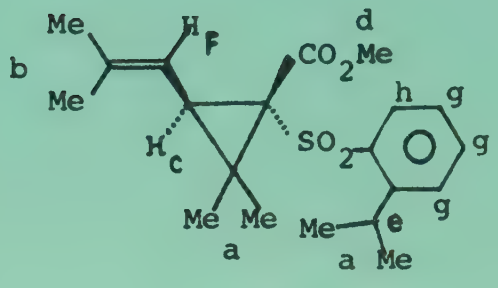
Isomère Z



29f Isomère Z

H_a	1 à 1,25 massif	12H
H_b	1,5 à 1,8 massif	6H
H_c	2,73 (d) J=8 Hz	1H
H_d	3,13 (s)	3H
H_e	3,3 à 4 massif	1H
H_f	5,60 (d) J=8 Hz	1H
H_g	7,2 massif	3H
H_h	7,73 (d) J=8 Hz	1H

Isomère E



30f Isomère E

H_a	1 à 1,25 massif	12H
H_b	1,5 à 1,8 massif	6H
H_c	2,90 (d) J=8 Hz	1H
H_d	3,13 (s)	3H
H_e	3,3 à 4 massif	1H
H_f	5,12 (d) J=8 Hz	1H
H_g	7,2 massif	3H
H_h	7,73 (d) J=8 Hz	1H

- Cyclisation des acétates 9a à 9f catalysée par le palladium.

Mode opératoire de la synthèse catalysée des cyclopropanes 28a 29e et 30e.

On agite, sous argon, à température ambiante, un mélange de 1 mmole d'acétate 9 et 1 mmole d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile, dans 0,8 cm^3 de tétrahydrofuranne et 0,4 cm^3 d'hexaméthylphosphorotriamide jusqu'à l'arrêt du dégagement gazeux. On ajoute ensuite ce mélange, très lentement, sous argon, à une solution agitée de 0,15 mmole de tétrakis (triphényl phosphine) palladium dans 0,8 ml de tétrahydrofuranne et 0,4 cm^3 d'hexaméthylphosphorotriamide ;

lorsque la réaction, suivie par chromatographie analytique sur silice, n'évolue plus, on ajoute de l'éther (10 cm^3), lave avec une solution d'acide chlorhydrique à 2 %, jusqu'à pH acide, puis à l'eau, jusqu'à pH neutre(par fractions de 2 ml sèche sur $MgSO_4$, évapore le solvant sous pression réduite et purifie le résidu par chromatographie sur silice.

- Diméthyl-2,2 (méthyl-2' propène-1' yl)-3 cyclopropane dicarboxylate de méthyle(28a).

A partir de : 0,3 g d'acétate 9a
48 mg d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile
160 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium

on obtient, après 15 h de réaction et purification par chromatographie sur plaque préparative (éluant : éther/pentane : 1/4) 72 mg d'huile28a (Rdt : 30 %).

Caractéristiques physiques : identiques à celles du produit de la cyclisation non catalysée de l'acétate 9a

- Phénylsulfonyl-1 diméthyl-2,2 (méthyl-2' propène-1' yl)-3 cyclopropane carboxylate de méthyle 29e et 30e (Z/E = 65/35).

On obtient, après 15 h de réaction, à partir de 150 mg d'acétate 9e, 21 mg d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile et 64 mg de tétrakis (triphénylphosphine) palladium, 54 mg de cyclopropanes purifiés par chromatographie sur plaque préparative (éluant : éther/pentane : 2/1) ; C.C.M : R_F (éther/hexane : 2/1) = 0,48 ; Rdt : 30 %.

Caractéristiques physiques :

Spectres d'I.R. et de RMN ^1H analogues à ceux du produit de cyclisation non catalysée de l'acétate 9e.

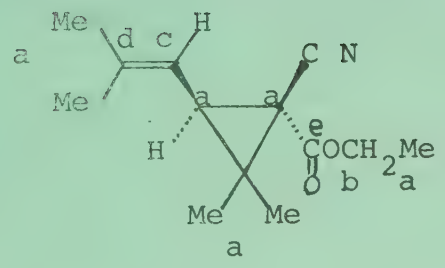
Préparation du diméthyl-2,2 (méthyl-2' propène-1' yl)-3 cyano-1 cyclopropane carboxylate d'éthyle 30c

Selon le mode opératoire précédent, à partir de
- 255 mg d'acétate 9c dans 4 ml de tétrahydrofuranne
- 42 mg d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile
- 95 mg de tétrakis (triphénylphosphine) palladium et 1 ml de tétrahydrofuranne,

on obtient, après 1 h 30 de réaction, 140 mg d'huile 30c (Rdt : 75 %) purifiée par chromatographie sur colonne (éluant : pentane).

Caractéristiques physiques :

- IR ($CDCl_3$) : 2220, 1720 cm^{-1}
- RMN ^1H ($CDCl_3$) : identique à celui de l'isomère 30c de géométrie E obtenu par cyclisation non catalysée de l'acétate 9c. Traces (5 %) de l'isomère Z 29c (2,45 d ; 5,23 d).
- RMN ^{13}C



30c

C_a	14,25
	19,02
	19,52
	20,39
	25,62
	38,28
C_b	62,49
C_c	115,74
C_d	140,55
C_e	166,45

- Préparation du E ortho isopropyl phénylsulfonyl-1 diméthyl-2,2 (méthyl-2' propène-1 yl)-3 cyclopropane carboxylate de méthyle 30f).

150 mg d'acétate 9f dissous dans 1 ml de toluène, sont ajoutés, sous azote, à un mélange de 59 mg de diaza-1,5 bicyclo (5,4,0) undécène-5 et 53 mg de tétrakis-(triphénylphosphine) palladium, à température ambiante.

Après 15 h d'agitation à 80°C, on ajoute de l'éther (5 ml), lave le mélange par une solution d'HCl à 2 % jusqu'à pH acide, puis à l'eau, jusqu'à pH neutre (fractions de 1 ml) sèche sur sulfate de magnésium, évapore le solvant et purifie le résidu par chromatographie sur plaque préparative (éluant : éther-hexane, 1/2). On recueille ainsi 35 mg de solide blanc ; P_F = 98°C.

Caractéristiques physiques :

- IR (nujol) : 1730 cm^{-1}
- RMN ^1H ($CDCl_3$) : spectre identique à celui de l'isomère E du produit de la cyclisation non catalysée de l'acétate 9f.

- Préparation des acides phénylsulfonyl-1 diméthyl-2,2 (méthyl-2' propène-1' yl)-3 cyclopropanes carboxyliques 33 et 34 (Z/E = 50/50).

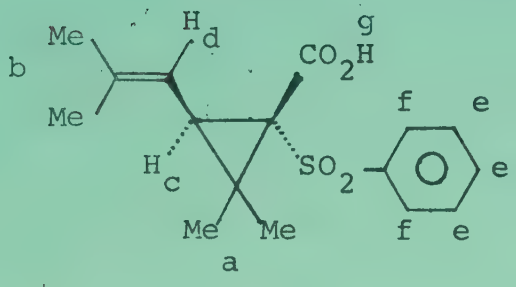
350 mg de pastilles de soude et 450 mg (1,4 mmole) de cyclopropanes carboxylates de méthyle 29e et 30e (Z/E = 50/50) dissous dans 1,2 ml d'éthanol à 95 sont chauffés au reflux pendant 20 h. On évapore alors le solvant, ajoute de l'eau (1 ml), extrait l'insaponifiable au dichlorométhane (3 X 2 ml). Après acidification de la phase aqueuse par une

solution d'acide chlorhydrique à 10 % et nouvelle extraction au dichlorométhane (5 X 3 ml), on obtient 430 mg de solide blanc non purifié. P_F = 110°C ; Rdt : 100 %.

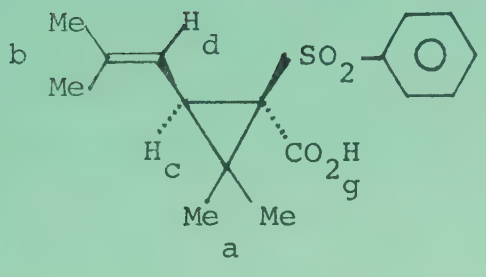
Caractéristiques physiques :

- IR (film) : 3200, 1710 cm^{-1}
- RMN ^1H ($CDCl_3$) :

H_a	1,10	(s)	6H
	1,25	(s)	6H
H_b	1,5 à 1,9	massif	6H
H_c	2,77 (d) J=8 Hz isomère Z		1H
	3,00 (d) J=8 Hz isomère E		
H_d	5,18 (d) J=8 Hz isomère E		1H
	5,60 (d) J=8 Hz isomère Z		
H_e	7,58	massif	3H
H_f	7,83	massif	2H
H_g	10,33	(s large)	1H



34 E

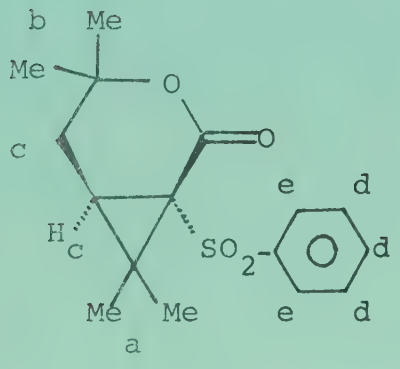


33 Z

- Préparation du phénylsulfonyl-1 tétraméthyl-4,4,7,7 oxa-3 bicyclo (4,1,0) heptanone-2 (35)

220 mg (0,71 mmole) d'acides cyclopropaniques 33 et 34 (Z/E = 50/50), une goutte d'acide sulfurique concentré et 1 ml de dioxanne sont chauffés pendant 15 h à 80°C. On ajoute alors de l'éther (6 ml) lave à l'eau (4 X 1 ml), sèche sur sulfate de magnésium et évapore le solvant sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur plaque préparative de silice (éluant : éther/acétate d'éthyle, 1/3), on sépare 90 mg d'acide cyclopropanique 34 de géométrie E et 93 mg d'un solide blanc correspondant à la lactone 35 ; P_F (hexane/acétate d'éthyle, 1/1) = 174°C ; Rdt en lactone : 85 % par rapport à l'acide 33 de géométrie Z.

Caractéristiques physiques :



35

- RMN ^1H ($CDCl_3$) :

H_a	1,00	(s)	6H
	1,30	(s)	
H_b	1,40	(s)	6H
	1,59	(s)	
H_c	1,73 à 2,73	massif	3H
H_d	7,55	massif	3H
H_e	8,20	massif	2H

- IR ($CDCl_3$) : 1715 cm^{-1}

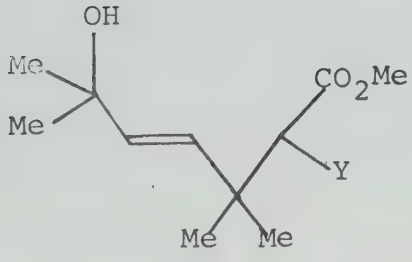
- Masse : 308 (M^+), 167 (100 %)

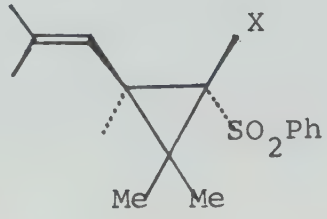
C H A P I T R E I I I

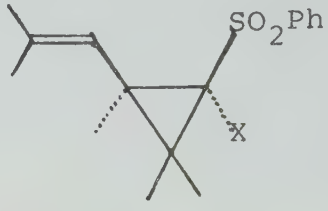
Synthèse de dérivés cis et trans chrysanthémiques.

A) INTRODUCTION :

Nous avons décrit la synthèse de deux types de composés, les hydroxy esters 8a et 8e d'une part, les phénylsulfonyl cyclopropanes 30d, 29e et 30e d'autre part.







8a Y = CO_2Me
8e Y = SO_2Ph

30e X = CO_2Me
30d X = CN

29e X = CO_2Me

Ces deux types de composés possèdent les 10 carbones et préfigurent le squelette des dérivés chrysanthémiques, étant en particulier pourvus d'un groupement fonctionnel ester ou nitrile. Leur transformation en ces dérivés repose sur la réduction de leur 2ème fonction ester ou sulfone.

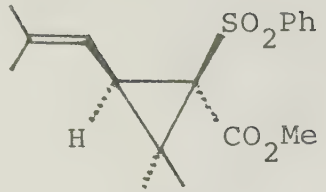
Nous décrivons dans ce chapitre deux synthèses de l'acide trans chrysanthémique et une synthèse stéréosélective du nitrile cis chrysanthémique ; nous montrons également que la synthèse stéréosélective de phénylsulfonyl cyclopropanes de type 30 à configuration E ouvre des possibilités d'accès à l'acide cis chrysanthémique.

B) SYNTHESES DE L'ACIDE TRANS CHRYSANTHEMIQUE (2).

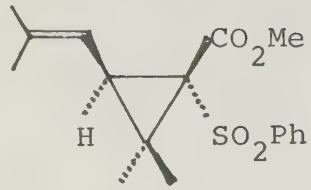
Nous avons accédé à l'acide trans chrysanthémique suivant 2 voies :

- La première utilise la désulfonylation des phénylsulfonylcyclopropanes carboxylates de méthyle 29e et 30e (schéma IV, voie a).

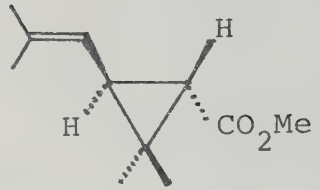
Voie a



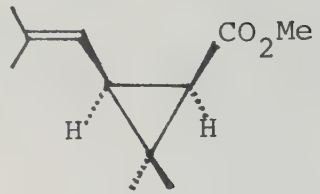
29e



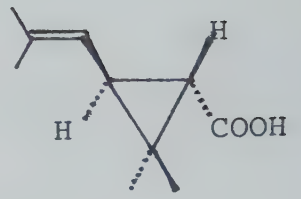
30e



40 trans

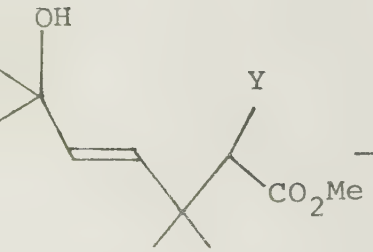


41 cis

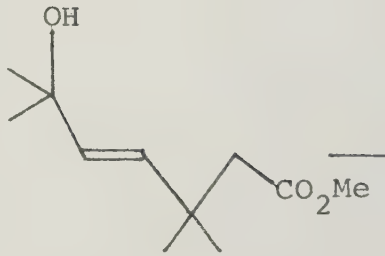


2 trans

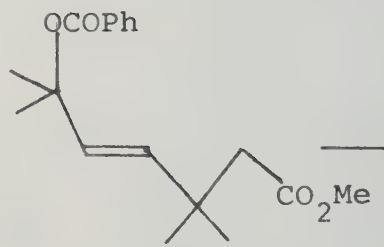
Voie b



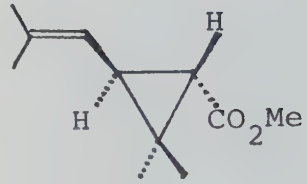
8a Y = CO_2Me
8e Y = SO_2Ph



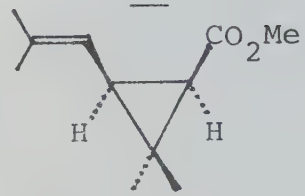
38



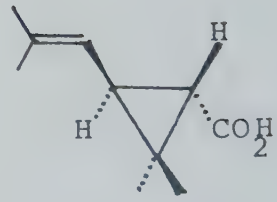
39



40 trans



41 cis



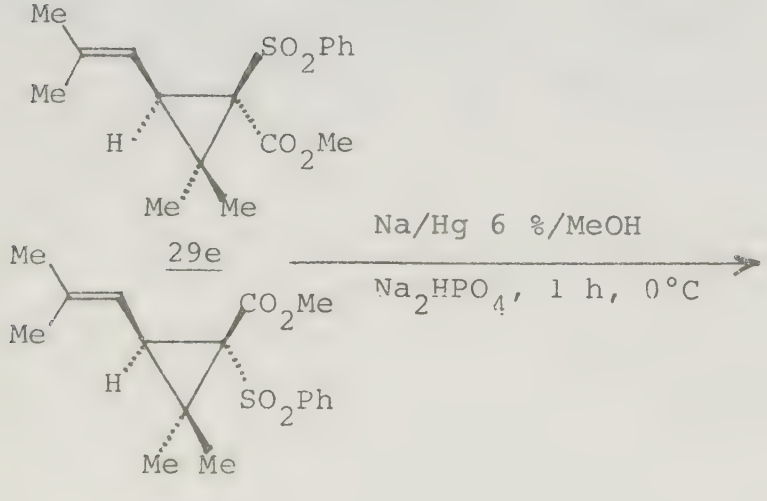
2 trans

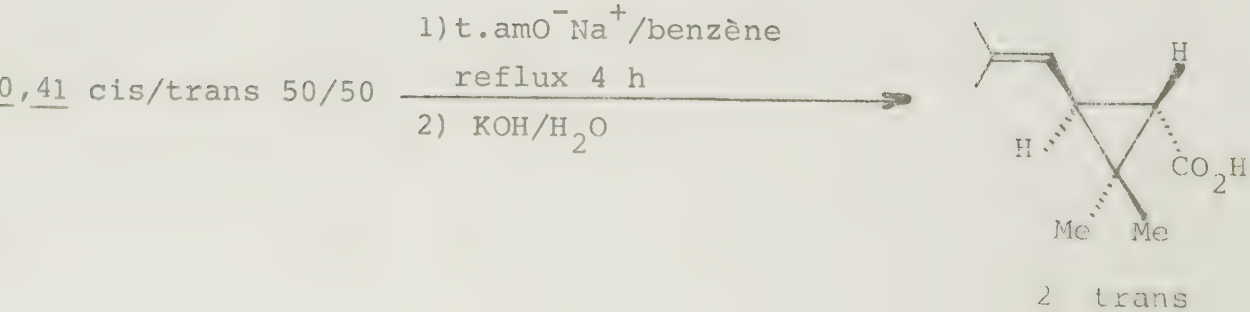
- La seconde utilise la cyclisation, selon un processus S_N' du benzoate 39, après décarbométhoxylation de l'alcool 8a ou desulfonylation de l'alcool 8e, suivie de la benzoylation de l'alcool 38 obtenu (schéma IV, voie b)

1) Synthèse de l'acide trans chrysanthémique à partir des phénylsulfonyl-1 diméthyl-2,2 (méthyl-2' propène-1' yl)-3 cyclopropanes carboxylates de méthyle (29e, 30e)

L'amalgame de sodium à 6 %, en milieu méthanolique tamponné[23], réduit en une heure, à 0°C le mélange équimolaire de cyclopropanes 29e et 30e en mélange équimolaire de chrysanthémates de méthyle trans (40) et cis (41).

L'épimérisation de ce mélange[24], suivie d'une hydrolyse conduit quantitativement à l'acide trans chrysanthémique (2).

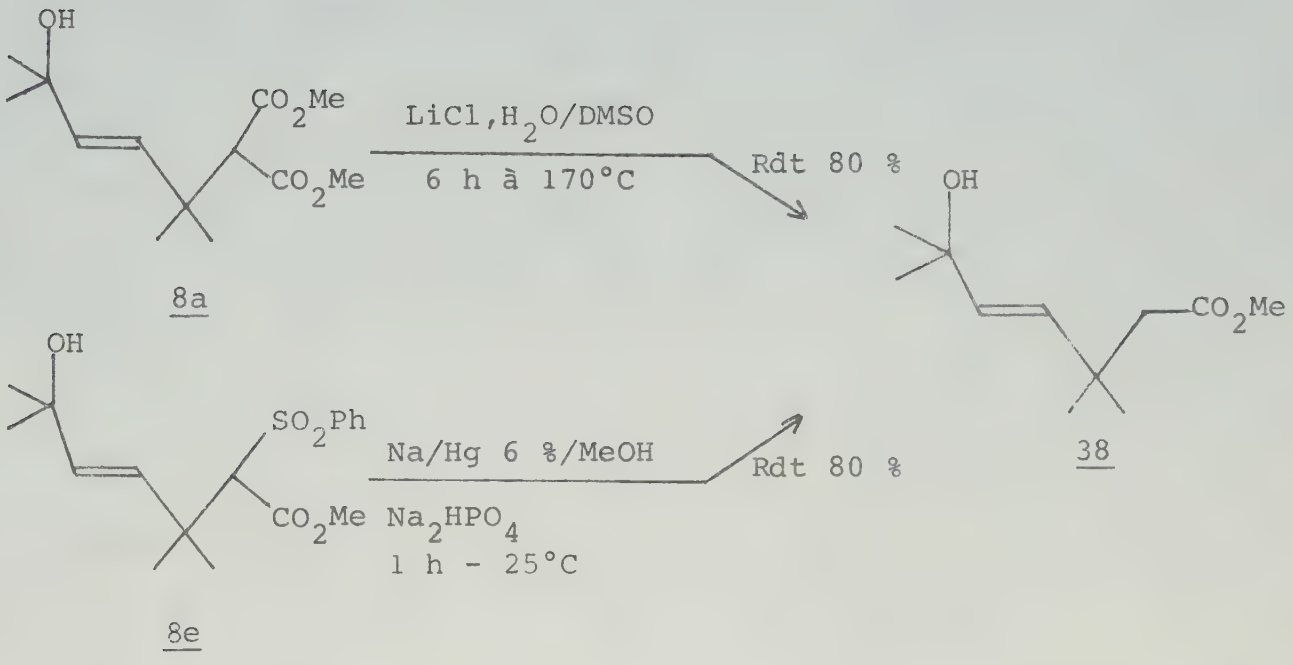




2) Synthèse de l'acide trans chrysanthémique à partir de l'hydroxy-6 triméthyl-3,3,6 heptène-4 oate de méthyle (38)

a) Synthèse de l'hydroxy ester 38.

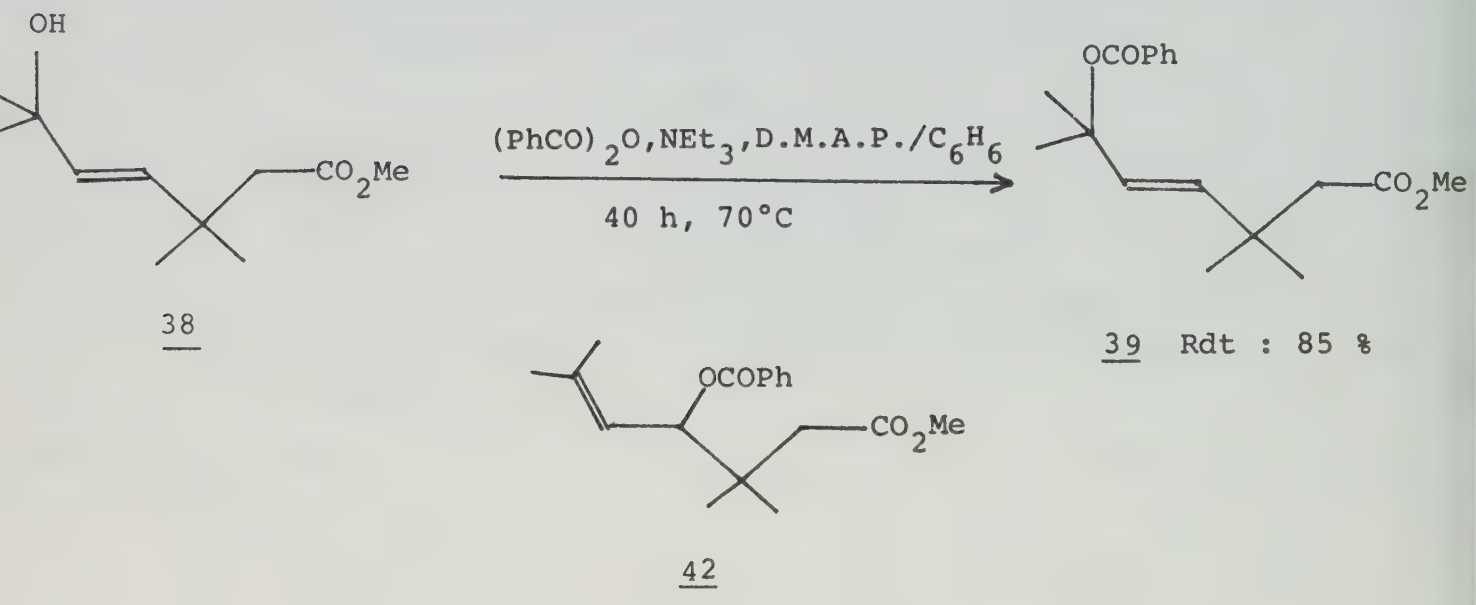
Ce dérivé s'obtient aisément par décarbométhoxylation du diester 8a[25] ou désulfonylation du phénylsulfonylester 8e par l'amalgame de sodium à 6 %[23].



Contrairement aux alcools maloniques de type 8, une cyclopropanation à partir du monoester 38 nécessite une base plus forte que l'hydrure de sodium ; cette condition impose de transformer préalablement le groupement hydroxyle du dérivé 38 en un groupe partant non énolisable, tel le benzoate.

b) Synthèse du benzoate 39

Il est obtenu, avec un rendement de 85 %, à partir de l'alcool 38, selon la méthode générale d'acylation[9] utilisée pour préparer les acétates 9.



38

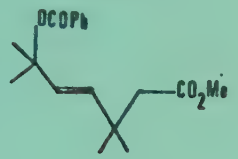
39 Rdt : 85 %

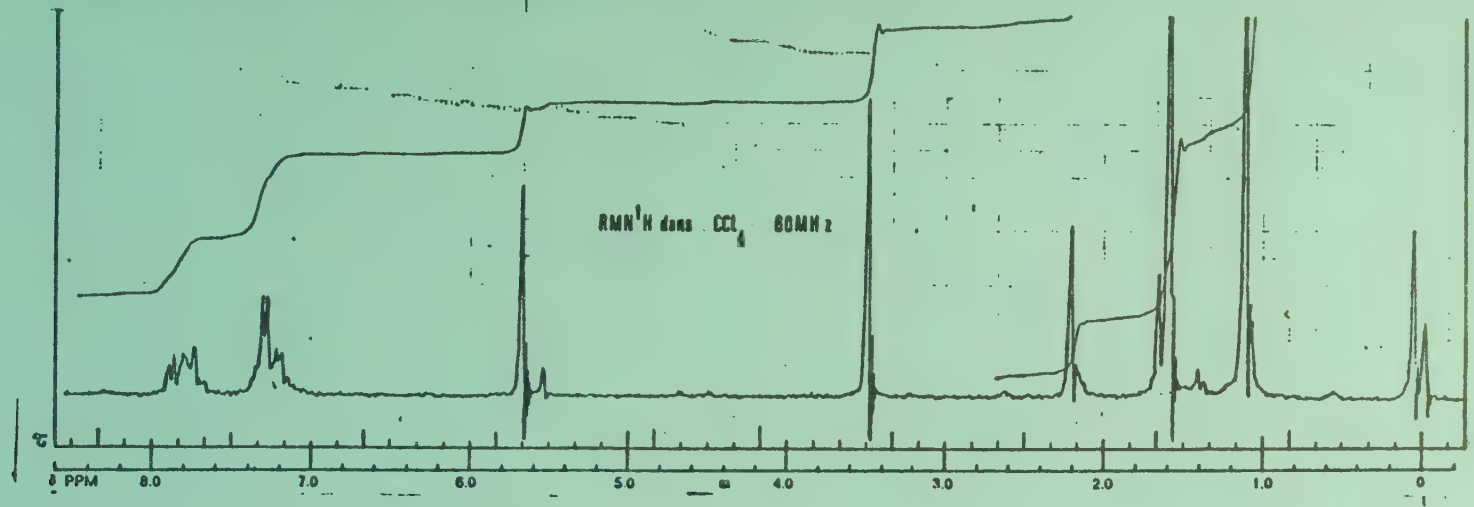
42

La structure de ce benzoate, susceptible de se réarranger en benzoate 42, est délicate à déterminer, compte tenu des données de la R.M.N. du proton : le spectre de ce composé présente,non pas un système AB, mais un système A_2 vers 6 ppm et montre un singulet, attribuable à des protons méthyliques, fortement déblindé à 1,61 ppm.

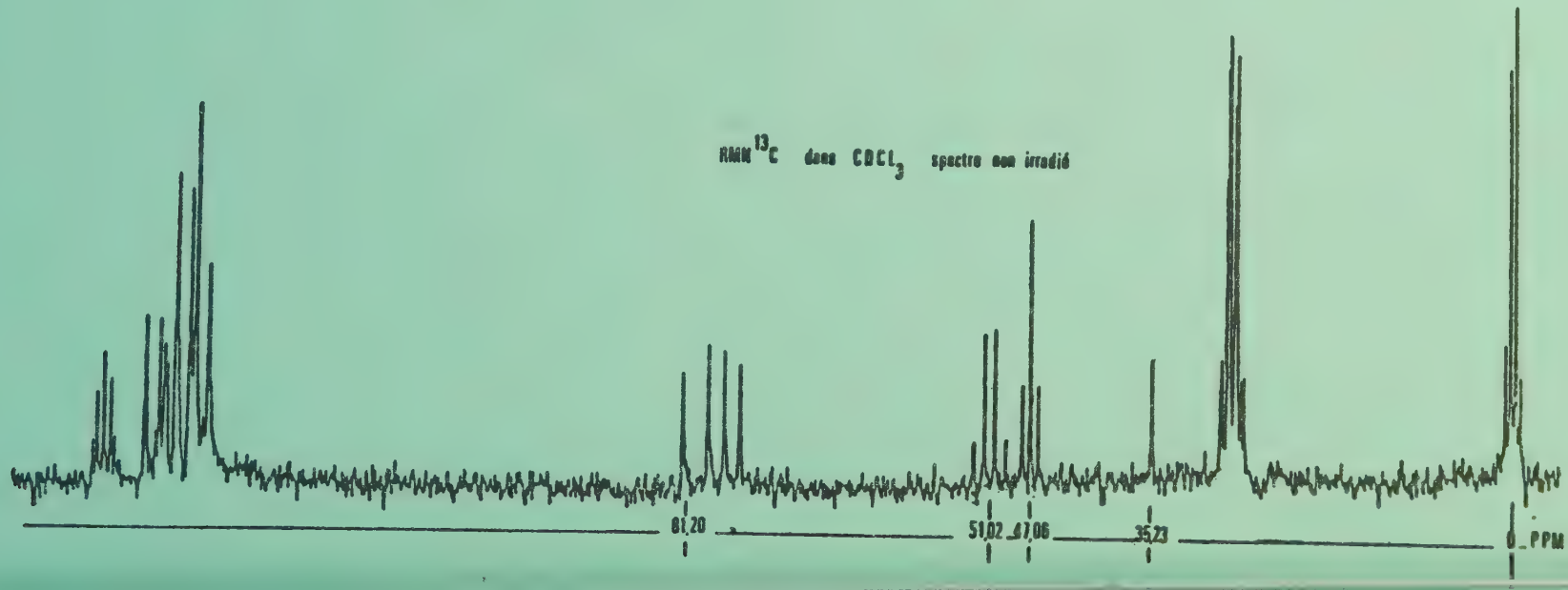
Comme dans le cas des acétates 9, la R.M.N. du ^{13}C met en évidence la nature quaternaire du carbone relié au groupement ester et établit donc la structure non transposée 39 du benzoate (fig. 8).

FIG.8


OCOPh
CO2Me


RMN 1H dans CCl4 60MHz
δ PPM
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0

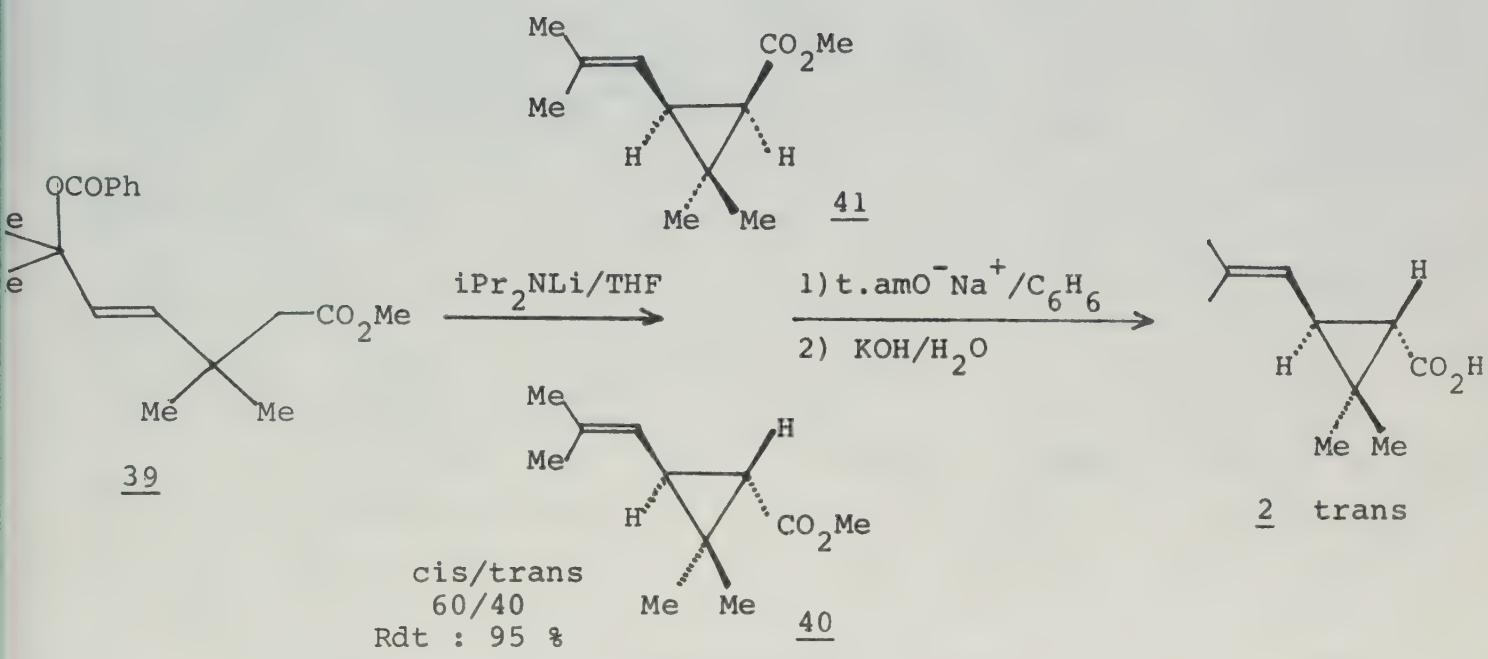
RMN 13C dans CDCl3 spectre irradié


RMN 13C dans CDCl3 spectre non irradié
81,20
51,02
47,06
35,23
0 PPM

c) Cyclisation du benzoate 39.

En présence de 1,2 équivalent de diisopropylamidure de lithium, après 1/2 heure à -78°C et 4 h à 25°C, le benzoate 39 se transforme quantitativement en un mélange de chrysanthémates de méthyles cis 41 et trans (40) dans les proportions respectives 3:2. Ce résultat stéréochimique n'a pas été jusqu'à présent interprété.

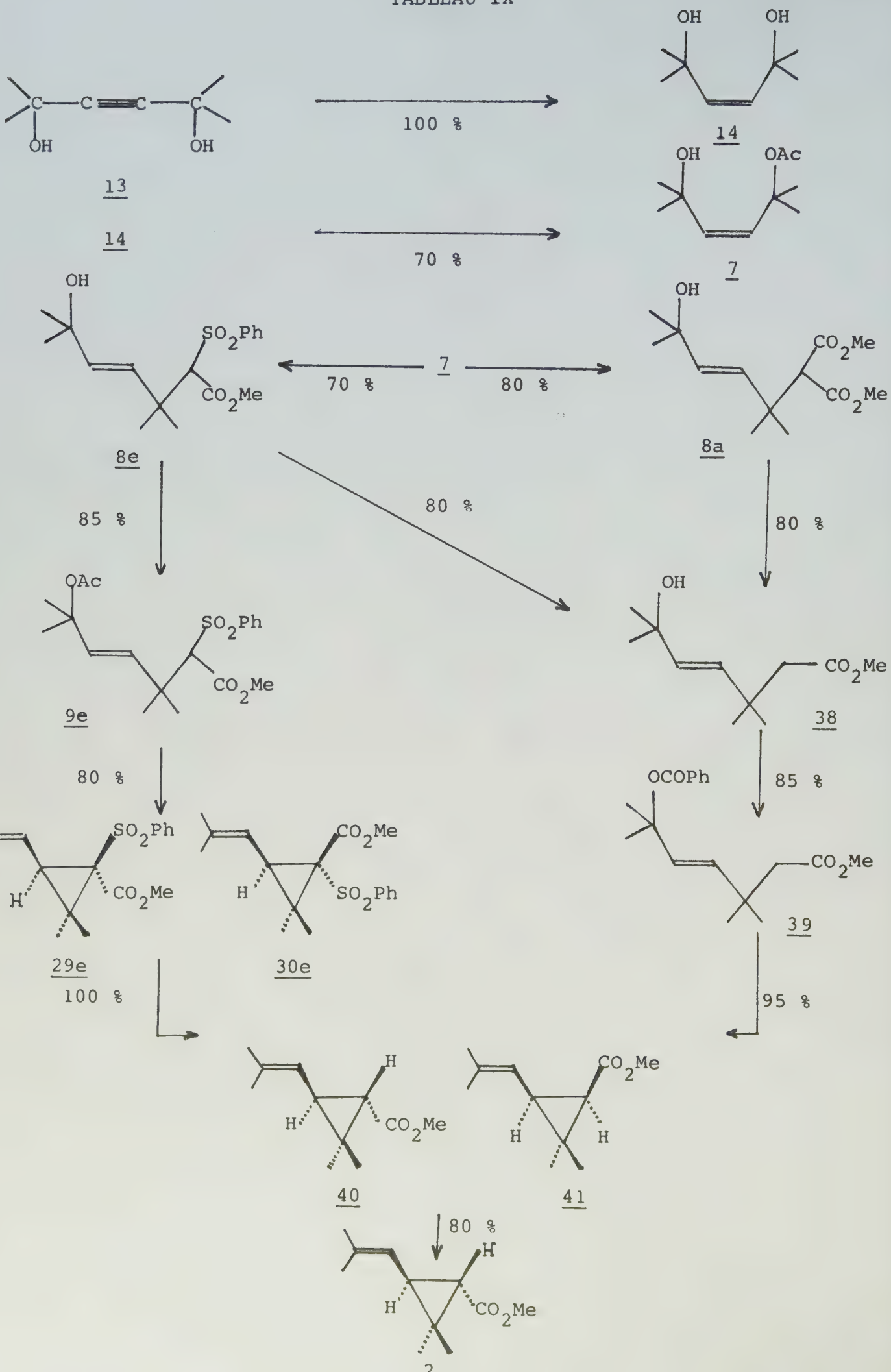
L'isomérisation[24] de ce mélange suivie d'une hydrolyse conduit alors à l'acide trans chrysanthémique (2).



d) Conclusion :

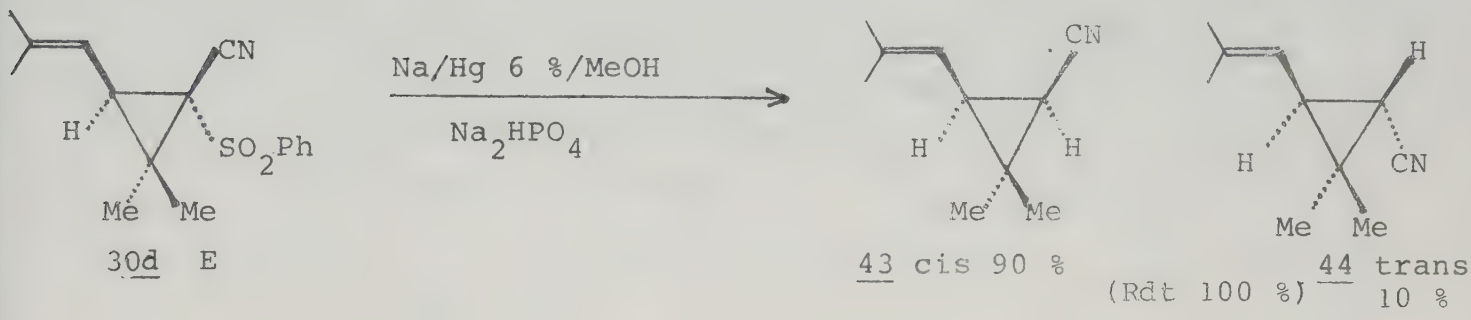
Les 2 synthèses décrites ci-dessus, basées sur la formation de la liaison cyclopropanique C_1C_3 selon un processus S_N', conduisent à l'acide trans chrysanthémique, à partir du diol acétylénique commercial 13, avec un bon rendement global de 30 %(tableau IX).

TABLEAU IX


OH
OH
13
100 %
14
OH
OAc
14
70 %
7
OH
SO2Ph
CO2Me
8e
7
70 %
80 %
OH
CO2Me
CO2Me
8a
85 %
80 %
80 %
OAc
SO2Ph
CO2Me
9e
OH
CO2Me
38
80 %
OCOPh
85 %
CO2Me
39
SO2Ph
CO2Me
H
29e
100 %
CO2Me
SO2Ph
H
30e
95 %
H
CO2Me
H
40
CO2Me
H
H
41
80 %
H
H
CO2Me
2

C) SYNTHESE STEREOSELECTIVE DU NITRILE CIS CHRYSANTHEMIQUE (43).

La désulfonylation[23] du cyclopropane carbonitrile 30d, à géométrie E, est achevée en 1 heure, à -35°C et conduit quantitativement au nitrile chrysanthémique avec une stéréosélectivité presque totale en faveur de l'isomère cis (cis/trans : 90/10).



30d E

43 cis 90 %

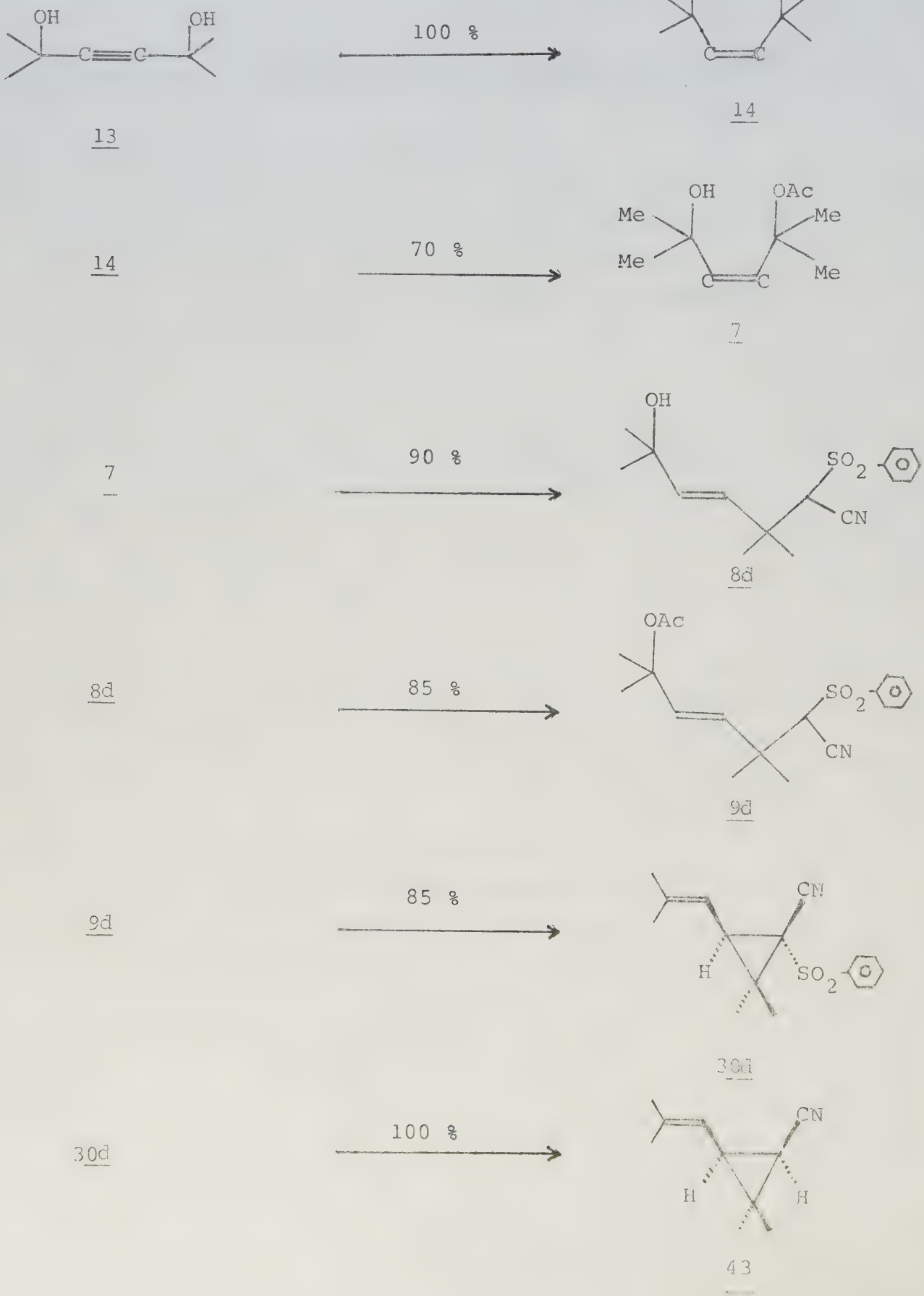
(Rdt 100 %) 44 trans 10 %

Ce résultat permet l'accès à une nouvelle synthèse du nitrile cis chrysanthémique très performante, puisqu'elle est réalisée, avec un rendement global de 35 %, à partir du diol acétylénique 13, en 6 étapes résumées dans le tableau X.

La structure des produits 43 et 44 a été établie en R.M.N. du proton, après hydrogénation par le platine d'Adams[24], par identification avec les spectres d'échantillons authentiques des dihydronitriles chrysanthémiques cis et trans[26].

TABLEAU X

Synthèse du nitrile cis chrysanthémique



D) PROBLEME POSE PAR LA STEREOCHIMIE DE LA DESULFONYLATION DES PHENYLSULFONYL CYCLOPROPANES 29e, 30e, 30d.

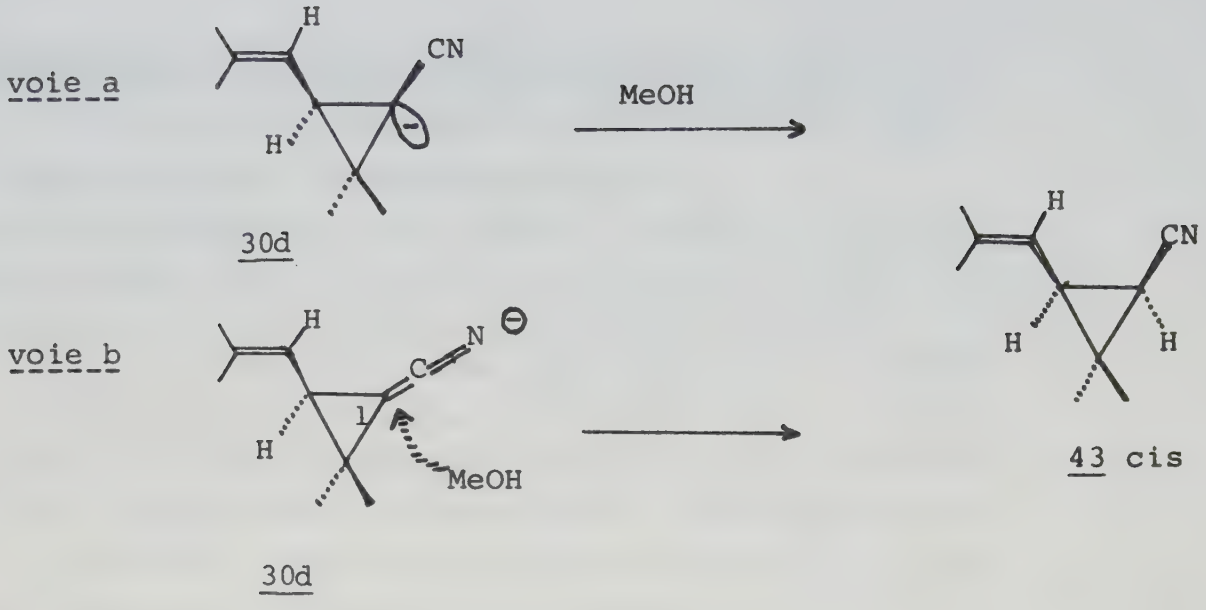
Par leur encombrement, les groupements phénylsulfones ont permis l'accès à des cyclopropanes de type 30 possédant le groupement nitrile ou ester stéréosélectivement cis à la chaîne vinylique. L'intérêt de cette nouvelle stratégie de cyclopropanation sera accru, si nous pouvons l'appliquer à la synthèse de l'acide chrysanthémique cis, par réduction de ces sulfones cyclopropaniques avec rétention de configuration. La rétention de configuration est observée lors de la réduction des arylsulfones vinyliques par l'aluminohydrure de lithium ou l'amalgame d'aluminium[28]. Le cas que nous étudions est cependant plus délicat, compte tenu du caractère épimérisable du centre cyclopropanique.

Ainsi, la stéréochimie de la désulfonylation du nitrile 30d qui conserve, en grande partie, le groupement nitrile en position cis à la chaîne vinylique, peut être interprétée de 2 façons, suivant que l'on suppose que l'anion cyclopropanique, mis en jeu lors de la réaction, est ou n'est pas énolisé (schéma V, voie a et b).

- Dans le cas d'une charge négative non délocalisée, elle signifie une rétention de la configuration du centre cyclopropanique C_1 (schéma V, voie a).

- Dans le cas contraire, l'obtention du nitrile cis chrysanthémique(30d $\longrightarrow$ 43) proviendrait d'une protonation privilégiée de l'énolate sur sa face la plus dégégée donc sur celle opposée à la chaîne vinylique (schéma V, voie b).

SCHEMA V



Il est, par ailleurs, difficile d'interpréter de façon sûre le résultat stéréochimique de la désulfonylation du mélange équimolaire des isomères cyclopropaniques 29e et 30e.

L'étude de cette réaction est actuellement en cours d'étude.

CONCLUSION

L'alkylation catalysée par le palladium(0) du cis hydroxy-5 diméthyl-2,5 acétoxy-2 hexène-3 avec divers anions maloniques, a permis l'accès à des alcools allyliques tertiaires fonctionnalisés possédant exclusivement la géométrie trans.

Nous avons montré que ces acétates dérivés de ces alcools conduisent intramoléculairement à des cyclopropanes fonctionnalisés apparentés à l'acide chrysanthémique. La stéréosélectivité de cette cyclopropanation a pu être induite par le choix de l'entité malonique et dans certains cas, par l'utilisation catalytique du palladium(0).

Cette méthodologie a permis un accès simple et rapide au nitrile cis chrysanthémique et à l'acide trans chrysanthémique. Nous pensons pouvoir l'appliquer à la synthèse stéréosélective de l'acide cis chrysanthémique.

C H A P I T R E I I I

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

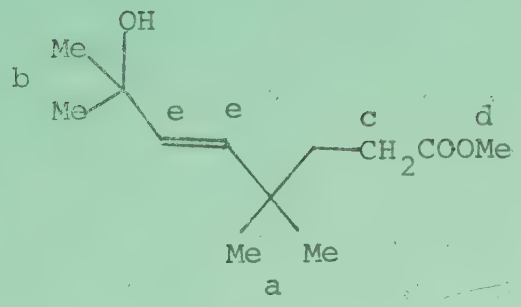
Préparation du trans hydroxy-6 triméthyl-3,3,6 heptène-4 oate de méthyle (38).

1,7 g (6,6 mmoles) du diester 8a, 0,62 g (13,6 mmoles) de chlorure de lithium, 0,255 ml d'eau et 20 ml de diméthylsulfoxyde sont chauffés à 170°C pendant 6 h. Après refroidissement, on ajoute del'éther (30 ml), lave à l'eau (5 X 5 ml), sèche sur sulfate de magnésium, évapore le solvant sous pression réduite. Après distillation au four à boule , on recueille 0,96 g de produit 38, $E_{0,06}$ = 85°C Rdt : 80 %.

Caractéristiques physiques :

- analyse centésimale : $C_{11}H_{20}O_3$ P.M = 200,28

Calc. % :	C 65,97	H 10,07
Tr. % :	65,94	10,08

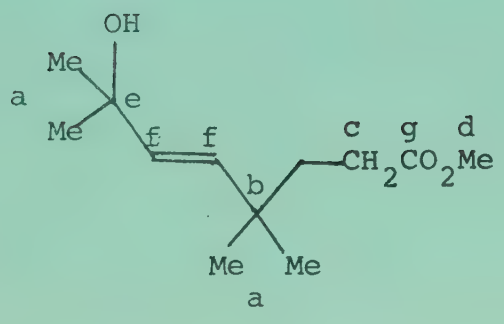


38

- RMN ^1H (CCl_4)

H_a	1,10	(s)	6H
H_b	1,23	(s)	6H
H_c	2,20	(s)	2H
H_d	3,56	(s)	3H
H_e	5,50	(d) J = 16 Hz	1H
	5,53	(d) J = 16 Hz	1H
OH	1,6	(s large)	

- IR (film) : 3420, 1725 cm^{-1}



38

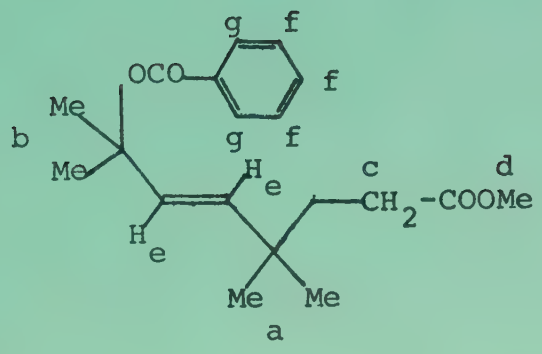
- RMN ^{13}C ($CDCl_3$)

C_a	27,58 ; 29,99
C_b	35,00
C_c	47,20
C_d	51,02
C_e	70,32
C_f	134,91 ; 135,04
C_g	172,23

- Préparation du trans triméthyl-3,3,6 benzoyloxy-6 heptène-4 oate de méthyle (39).

Dans un mélange de 900 mg (4,5 mmoles) d'alcool 38, de 0,714 ml (4,95 mmoles) de triéthylamine et de 80 mg (0,65 mmole) de (N,N diméthylamino)-4 pyridine sont additionnés 1 g (4,5 mmoles) d'anhydride benzoïque et 1 ml de benzène. Après 40 h à 70°C, on ajoute de l'éther (10 ml), lave avec une solution d'acide chlorhydrique à 2 % jusqu'à pH acide puis à l'eau jusqu'à pH neutre (fractions de 2 ml), sèche sur sulfate de magnésium, évapore le solvant sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther/hexane, 1/1), on recueille 1,16 g de produit 39 ; Rdt : 85 % ; C.C.M : R_F (éther/pentane, 1/2) : 0,61.

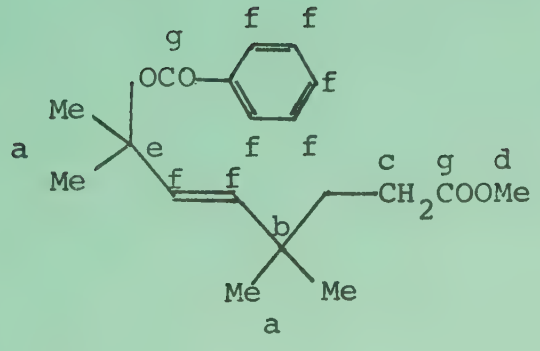
Caractéristiques physiques :



39

- IR (CCl_4) : 1710, 1600, 1580 cm^{-1}
- RMN ^1H (CCl_4) :

H_a	1,13	(s)	6H
H_b	1,61	(s)	6H
H_c	2,23	(s)	2H
H_d	3,49	(s)	3H
H_e	5,67	(s)	2H
H_f	7,30	(m)	3H
H_g	7,80	(m)	2H



39

- RMN ^{13}C ($CDCl_3$)

C_a	27,22 ; 27,40
C_b	35,23
C_c	47,11
C_d	51,07
C_e	81,24
C_f	128,28 ; 128,94 ; 129,53 ; 130,67 ; 131,35 ; 132,08 ; 137,32 ; 138,50
C_g	172,045

- Préparation des chrysanthémates de méthyle 40 et 41 (trans/cis = 40/60)/

On additionne à -78°C sous argon, 600 mg (2 mmoles) de benzoate 39, dissous dans 2 ml de tétrahydrofuranne sur du diisopropylamidure de lithium (préparé en ajoutant à 0°C 2,4 ml d'une solution 1,8 N de butyllithium dans l'hexane, sur 0,72 ml (5 mmoles) de diisopropylamine dissous dans 5 ml de tétrahydrofuranne).

Après 1/2 heure à -78°C et 4 h à température ambiante, on évapore le tétrahydrofuranne sous pression réduite, ajoute de l'éther (10 ml), lave avec une solution d'acide chlorhydrique à 2 %, jusqu'à pH acide, puis à l'eau, jusqu'à pH neutre (fractions de 2 ml), sèche sur sulfate de magnésium, évapore le solvant sous pression réduite ; après distillation au four à boule, on recueille 300 mg de chrysanthémates de méthyle 40 et 41 E_{16} = 116°C ; Rdt : 90 %.

Caractéristiques physiques :

- IR (CCl_4) : 1720 cm^{-1}
- RMN ^1H ($CDCl_3$) : hydrogènes vinyliques : cis 5,33 (d,J = 8 Hz)
  trans 4,88 (d,J = 8 Hz).

hydrogènes du groupement Carbométhoxy : cis 3,60 (s)
trans 3,64 (s)

Spectre de RMN ^1H identique à celui d'un échantillon authentique de chrysanthemates de méthyle cis et trans.

- Masse : 182 (21 %, M^+)
  123 (100 %)

Amalgame de Na à 6 %

20,7 g de sodium (0,9 mole) sont placés dans un tricol muni d'une ampoule à addition contenant 340 g de mercure. On établit dans le tricol un courant d'azote, ajoute 10 cm^3 de mercure et chauffe légèrement le tricol à la flamme jusqu'à ce que la réaction commence. On ajoute alors lentement le reste de mercure, tout en maintenant un léger chauffage à la flamme du ballon. L'amalgame fondu, est ensuite versé dans un mortier où il se solidifie instantanément ; il est pilé, puis transvasé dans un récipient hermétiquement clos sous azote.

Mode opératoire général de désulfonylation par l'amalgame de sodium.

A un mélange de 1 mmole de sulfone et 4 mmoles de monohydroorthophosphate disodique anhydre dans 10 ml de méthanol anhydre, on ajoute 1,5 g d'amalgame de sodium à 6 % en poudre ; à la fin de la réaction suivie par chromatographie analytique sur silice, on évapore le méthanol sous pression réduite, ajoute de l'éther (10 ml) lave avec une solution d'acide chlorhydrique à 2 % jusqu'à pH acide, puis à l'eau jusqu'à pH neutre (fractions de 2 ml), sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, évapore le solvant sous pression réduite et purifie le résidu.

Désulfonylation du trans hydroxy-6 phénylsulfonyl-2 triméthyl-3,3,6 heptène-4 oate de méthyle (8e) : préparation du trans hydroxy-6 triméthyl-3,3,6 heptène-4 oate de méthyle (38)

On obtient 105 mg du produit 38 brut, non purifié, après 1 h de réaction, à température ambiante, à partir de : - 230 mg de sulfone 8e
- 1 g d'amalgame de sodium à 6 %.
- 386 mg de monohydro-orthophosphate disodique.

(Rdt : 80 %) ; C.C.M. 1 seule tâche , R_F (éther/hexane, 2/1)= 0,58.

Les spectres IR et de RMN ^1H sont identiques à ceux du produit de décarbométhoxylation du trans (hydroxy-4 triméthyl-1,1,4 pentène-2 yl) propane dioate de méthyle.

- Désulfonylation du E phénylsulfonyl-1 diméthyl-2,2 (méthyl-2' propène-1' yl)-3 cyclopropane carbonitrile 30d) : préparation du cis nitrile chrysanthémique (43).

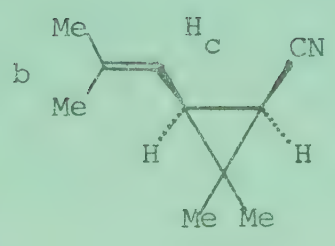
On obtient 125 mg de nitrile chrysanthémique (cis/trans : 90/10) après 1 h de réaction à -30°C, à partir de - 250 mg de sulfone30d

- 1,3 g d'amalgame de sodium à 6 %
- 490 mg de monohydro-orthophosphate disodique et après purification par distillation au four à boule ; E_{15} = 130-134°C rendement quantitatif.

- IR (film) : 2230 cm^{-1}

- analyse centésimale : $C_{10}H_{15}N$ P.M = 149,24

Calc. %	C 80,48	H 10,13	N 9,39
Tr. %	80,33	10,26	9,49



43 cis (90 %)

- RMN ^1H ($CDCl_3$) :

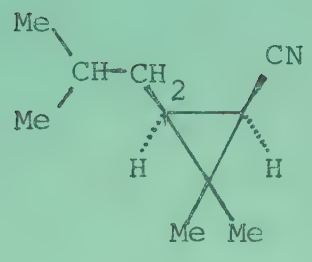
H_a	1,20		6H
H_b	1,69	(s)	6H
	1,84	(s)	
H_c	4,95 (d) J = 8 Hz		1H

10 % de nitrile trans chrysanthémique décelé en RMN ^1H (4,80, d partiellement masqué ; 1,13 s ; 1,33 s).

- Masse : 134 (100 %), 107 (83 %), 149 (36 %, M^+).

50 mg du nitrile chrysanthémique obtenu ci-dessus, placé sous atmosphère d'hydrogène, en présence de platine d'Adams à température ambiante, donne 50 mg de dihydro nitrile chrysanthémique, distillé au four à boule.
$E_{0,5}$ = 65°C

- RMN ^1H ($CDCl_3$) : massif dont les pics principaux ont pour déplacements chimiques



0,89 ppm
0,92
0,95
0,99
1,12
1,17
1,37

- Désulfonylation d'un mélange équimolaire des 2 isomères du phénylsulfonyl-1 diméthyl-2,2 (méthyl-2' propène-1' yl)-3 cyclopropane carboxylate de méthyle 29e et 30e - préparation du chrysanthémate de méthyle.

On obtient 60 mg de chrysanthémate de méthyle (cis/trans : 50/50) après 1 h de réaction entre 0°C et 5°C, à partir de : - 94 mg des sulfones 29e et 30e.
- 166 mg d'hydrogénophosphate disodique anhydre
- 440 mg d'amalgame de sodium à 6 %
(Rdt quantitatif) et après purification par chromatographie sur plaque préparative (éluant : éther/hexane, 1/1).

Caractéristiques physiques :

Les spectres IR et de RMN ^1H sont analogues à ceux du produit de la cyclisation du benzoate 39.

- Préparation de l'acide trans chrysanthémique (2) : épimérisation puis hydrolyse du chrysanthémate de méthyle.

On porte à reflux pendant 4 h un mélange de 340 mg (1,87 mmole) de chrysanthémate de méthyle (cis/trans : 50/50) et 1,5 cm^3 d'une solution benzénique 1,5N de tertioamylate de sodium. On verse ensuite dans le milieu réactionnel 1 cm^3 de potasse aqueuse à 30 % ; après 10 h d'agitation, à 50°C, on sépare les phases aqueuse et benzénique ; la phase aqueuse est lavée à l'éther (2 X 1 ml), puis acidifiée avec une solution d'acide chlorhydrique à 10 %. Après extraction à l'éther (3 X 5 ml), évaporation des solvants sous pression réduite et séchage sur sulfate de magnésium, on isole 230 mg d'acide chrysanthémique (cis/trans : 10/90) ; Rdt : 80 %.

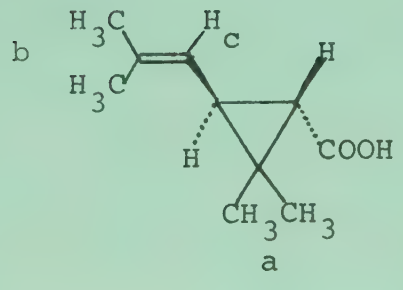
Caractéristiques physiques :

- IR (CCl_4) : 1735 cm^{-1}
- RMN ^1H (CCl_4)

H_a { 1,07 (s) ; 1,23 (s) } spectre identique à celui d'un échantillon authentique d'acide de chrysanthémique trans.

H_b 1,63 (s)

H_c 4,73 (d) J=8 Hz



2

Traces d'acide chrysanthémique cis décelé en RMN ^1H (δH vinylique : 5,15).

BIBLIOGRAPHIE

1) Informations chimie, n° 174, janvier/février 1978.

2) a) M. Elliott, N.F. James, Pyrethrum, The natural insecticides J.E. Casida Ed., Academic Press, New York, chapitre 4, p. 55 (1973).

b) J.H. Babler, A.J. Tortorello, J. Org. Chem., 41, 885 (1976).

c) J. Ficini et J. d'Angelo, Tetrahedron Letters, 2441 (1976).

d) S.C. Welch et T.A. Valdes, J. Org. Chem., 42, 2108 (1977).

e) M.J. Devos, L. Hevesi, P. Bayet, A. Krief, Tetrahedron Letters, 3911 (1976).

f) S. Torii, H. Tanaka, Y. Nagai, Bull. Soc. Chim. Japan, 50, 2828 (1977).

g) T. Aratoni, Y. Yoneyoshi, T. Nagase, Tetrahedron Letters, 2599 (1977).

h) M.J. Devos, J.N. Denis, A. Krief, Tetrahedron Letters, 1847 (1978).

i) M. Lehmkuhl et K. Mehler, Liebigs Ann. Chem., 1841 (1978).

j) K. Ohkata, T. Isako et T. Hanafusa, Chemistry and Industry, 15 avril 1978.

k) M. Franck-Neumann et C. Dietrich-Buchecker, Tetrahedron, Letters, 671 (1980) et références citées.

3) S. Martel et C. Huynh, Bull. Soc. Chim. Fr., 985 (1967).

4) M. Julia, S. Julia et B. Cochet, Bull. Soc. Chim. Fr., 1477 (1964).

5) M. Julia et M. Langlois, Bull. Soc. Chim. Fr., 1007 (1965).

6) F. Korte, D. Scharf, K.M. Büchel, Liebigs Ann. Chem., 664, 97 (1963).

7) J.P. Genêt, Travaux non publiés.

8) a) B.M. Trost, Tetrahedron, 33, 2615 (1977).

b) B.M. Trost, P.E. Strege, J. Amer. Chem. Soc., 97, 2534 (1975).

c) J. Tsuji, Organic Synthesis by means of transition metal complexes, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, New York Ed. (1975).

d) P.M. Maitlis, The Organic Chemistry of Palladium, vol 1 et 2, Academic Press, New York (1971).
e) R. Baker, Chemical Reviews, 73, 487 (1973).
f) K. Takahashi, A. Miyake, G. Hata, Bull. Soc. Chim. Jap., 45, 1183 (1972).
g) K.E. Atkins, W.E. Walker, R.M. Manyik, Tetrahedron Letters, 3817 (1970).
h) G. Hata, K. Takahashi, A. Miyake, Chem. Commun., 1392 (1970).
i) K. Takamashi, A. Miyake, G. Hata, Bull. Soc. Chim. Jap. 45, 230 (1972).
j) H. Felkin, G. Swierczewski, Revue Tetrahedron, 31, 2735 (1975).
k) Y. Kitagawa, A.I. Shinsuke, H. Yamamoto, H. Nosaki, J. Amer. Chem. Soc., 99, 3864 (1977).
l) B.M. Trost, J.R. Verhoeven, Tetrahedron Letters, 2275 (1978).

9) G. Höfle, W. Steglish, H. Vorbrüggen, Angew. Chem. Int. Ed. 17, 569 (1978).
10) R.J. Tedeshi, J. Org. Chem., 27, 2398 (1962).
11) E.N. Marwell et T. Li, Synthesis, 457 (1973).
12) E. Dijkstra et H.J. Backer, Rec. Trav. Chim. Pays Bas, 73, 569 (1954).
13) D.R. Coulson, Inorg. Syn., 13, 121 (1972).
14) L.E. Overman, F.M. Knoll, Tetrahedron Letters, 321 (1979).
15) M. Barreau, M. Bost, M. Julia et J.Y. Lallemand, Tetrahedron Letters, 3465 (1975).
16) J.P. Genêt, Travaux non publiés.
17) L. Ernst, Nachr. Chem. Techn., 18, n° 23, 459 (1970).
18) C.C. Hinckley, J. Amer. Chem. Soc, 91, 5160 (1969).
J. Org. Chem., 35, 2834 (1970).
19) J.K.M. Sanders, D.H. Williams, Chem. Commun., 422 (1970). ibid, J. Amer. Chem. Soc., 93, 641 (1971).
20) F.L. James et W.H. Bryan, J. Org. Chem., 23, 1225 (1958).
21) D. Hartley, J. Chem. Soc., 4722 (1962).
22) I. Tabushi, K. Fujita et R. Oda, J. Org. Chem., 35, 2376 (1970).

23) B.M. Trost, H.C. Arndt, P.E. Strege et T.R. Verhoeven, Tetrahedron Letters, 3477 (1976).

24) S. Julia, M. Julia et G. Linstrumelle, Bull. Soc. Chim. Fr., 3499 (1966).

25) A.P. Krapcho, J.F. Weimeister, J.M. Eldridge, E.G.E. Jahngen Jr., A.J. Lovey, W.P. Stephens, J. Org. Chem., 43, 138 (1978).

26) Nous remercions le Pr. Julia et Dr. Linstrumelle de nous avoir communiqué les spectres R.M.N. du dihydronitrile chrysanthemique cis et trans.

27) R.J. Lindsay, I. Ferguson, A.T. Costello (Imperial Chemical Industries Ltd), Ger. 2,751,610 (Cl CO 7C69/74), 24 May 1978 Brit. Appl. 76/48,078, 18 nov. 1976. Chemical abstracts, 89, 108333 n (1978).

28) V. Pascali, A. Umani Ronchi, J. Chem. Soc.-Chem. Comm., 351 (1973).